

Univerzita Karlova

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



Aneta Pastyříková

Současné možnosti léčby střevní a mimostřevní amébiózy

Current treatment options of intestinal and extra-intestinal amebiasis

Bakalářská práce

Vedoucí práce: RNDr. Eva Nohýnková, Ph.D.

Praha, 2020

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 02.06.2020

.....
Pastýříková Aneta

Abstrakt

Améboza je parazitární nákaza vyvolaná patogenní střevní amébou *Entamoeba histolytica*, která se v lumen tlustého střeva člověka množí jako forma minuta. Za dosud ne zcela definovaných podmínek se forma minuta může transformovat na formu magna, která napadá stěnu tlustého střeva a je schopna se krví šířit mimo střevo a infikovat vnitřní orgány, hlavně játra. Améboza se primárně léčí chemoterapeutiky, která se podle místa účinku dělí na lumenální a tkáňová. Lumenální léčiva cílí na stádia *E.histolytica* v lumen střeva, proto se používají pro léčbu asymptomatické a symptomatické formy střevní amébozy. Tkáňová léčiva, mezi něž patří především derivát 5-nitroimidazolu, metronidazol, který je lékem volby při léčbě amébozy, pronikají do tkání a používají se k terapii invazivní střevní a mimostřevní nákazy. Pokud chemoterapie není účinná, nebo by hrozila ruptura abscesu a sepse, provádí se chirurgická léčba. V této bakalářské práci jsou shrnuty terapeutické přístupy k jednotlivým klinickým formám amébozy, možnosti chemoterapie v současnosti, ale i v době před používáním 5-nitroimidazolových derivátů, a alternativy k současným lékům.

Klíčová slova

Střevní améby člověka, *Entamoeba histolytica*, améboza, léčba

Abstract

Amoebiasis is a parasitic infection caused by the pathogenic intestinal amoeba *Entamoeba histolytica*, which multiplies as a minute form in the human lumen of the colon. Under not yet defined conditions, the minute form can be transformed into a magna form that attacks the colon wall and is able to spread out of the intestine by blood and infect internal organs, especially the liver. Amoebiasis is primarily treated with chemotherapeutics, which are divided into luminal and tissue depending on the site of action. Luminal drugs target the stages of *E.histolytica* in the lumen of the intestine and are therefore used to treat asymptomatic and symptomatic forms of intestinal amoebiasis. Tissue drugs, especially the 5-nitroimidazole derivative, metronidazole, which is the drug of choice in the treatment of amoebiasis, penetrate the tissues and are used to treat invasive intestinal and extra-intestinal infections. If chemotherapy is ineffective or there is a risk of rupture of abscess and sepsis, surgical treatment is performed. This thesis summarizes therapeutic approaches to individual clinical forms of amoebiasis, possibilities of chemotherapy at present, but also before the use of 5-nitroimidazole derivatives, and alternatives to current drugs.

Key words

Intestinal amebae of humans, *Entamoeba histolytica*, amoebiasis, treatment

Seznam zkratk

ALDH	Aldehyde dehydrogenase	Aldehyd dehydrogenáza
CPN60	Chaperonin 60	Chaperonin 60
CT	Computed tomography	Výpočetní tomografie
ELISA	Enzyme-linked immuno sorbent assay	Enzymatický imunologický test
Fe-SOD	Iron Superoxide dismutase	Superoxid dismutáza obsahující železo
Gal/GalNAc	Galactose/N-acetyl-D-galactosamine	Galaktóza/N-acetyl-D-galaktosamin
IL	Interleukin	Interleukin
INF- γ	Inferferon γ	Interferon gama
PCD	Percutaneous catheter drainage	Perkutánní katetrová drenáž
PCR	Polymerase chain reaction	Polymerázová řetězová reakce
PFOR	Pyruvate ferredoxin oxidoreductase	Pyruvát:ferredoxin oxidoreduktáza
TLR2	Toll-like receptor 2	Receptor podobný genu Toll 2
TNF- α	Tumor necrosis factor α	Tumor nekrotizující faktor alfa

Obsah

Abstrakt	iii
Seznam zkratk.....	iv
Obsah.....	v
1. Úvod	1
2. Charakteristika původce amébozy - prvoka <i>Entamoeba histolytica</i>	3
2.1. Morfologie	3
2.2. Průběh infekce.....	5
3. Klinický obraz a diagnostika.....	7
4. Terapie.....	8
4.1. Počátky léčby – historický přehled	9
4.2. Asymptomatická a symptomatická střevní améboza.....	11
4.2.1. Luminální léky	11
4.2.2. Tkáňové léky	15
4.3. Mimostřevní améboza.....	19
4.4. Další možnosti léků, nové cíle léčby	21
4.5. Celkový přehled	23
5. Závěr	24
6. Zdroje.....	25
7. Zdroje obrázků.....	35

1. Úvod

Onemocnění způsobené patogenními prvky patří mezi nejrozšířenější a nejnebezpečnější parazitární onemocnění postihující obyvatelstvo na celém světě. To se týká především malárie, ale i améboza, kterou je nakaženo přibližně 500 milionů lidí, představuje celosvětový problém. S počtem úmrtí, které činí až 100 tisíc případů ročně, se řadí mezi nejsmrtelnější parazitární nákazy hned za malárii. Původcem nákazy je patogenní střevní améba *Entamoeba histolytica*, která se za normálních okolností množí v lumen tlustého střeva člověka. Za dosud neznámých okolností napadá a proniká střevní stěnou, případně je schopna se šířit krví mimo střevo do dalších orgánů. Infekci můžou, ale i nemusí provázet klinické projevy (Stanley, 2003; WHO, 1997).

V neendemických oblastech hrozbu nákaza představuje především pro cestovatele, kteří navštívili země s prokázaným výskytem *E. histolytica*, tedy endemické oblasti. Místa endemického výskytu zahrnují oblasti západní a východní Afriky, Jižní Ameriky a jižní a jihovýchodní Asie, zejména Indii, Thajsko a Vietnam. U osob, které se odsud vracejí s diagnózou IGD (gastrointestinální infekce) je pozorovaná zvýšená míra výskytu *E. histolytica*, často se střevními koinfekcemi *Blastocystis hominis* a *Giardia intestinalis* (Swaminathan et al., 2009; Herbinger et al., 2011) Lidé žijící v endemických oblastech jsou ve vyšším riziku vzniku infekce a znovuobjevení améby (Wagner and Burnett, 1961).

Lidské střevo může být kromě patogenní améby *E. histolytica* osídleno také několika dalšími druhy rodu *Entamoeba* považovanými za nepatogenní, jmenovitě *E. dispar*, *E. polecki*, *E. coli*, a *E. hartmanni* (Ankri and Nagaraja, 2019). V minulých letech bylo prokázáno, že i *E. moshkovskii*, dříve považovaná za volně žijící amébu, se vyskytuje v lidském střevě buď samostatně, nebo jako smíšená infekce s *E. dispar* (Ali et al., 2003). Její patogenita ale není zcela jasná. U některých kojenců a experimentálně u myší vyvolala průjem (Shimokawa et al., 2012). Nedávno byl ze střeva člověka popsán nový druh entaméb, *E. bangladeshi* (Petri et al., 2012). Druhy *E. coli* a *E. hartmanni* se od ostatních liší morfologicky, velikostí cysty nebo počtem jader v cystě, proto je lze rozlišit mikroskopicky (Fotedar et al., 2007). K rozlišení morfologicky identických druhů rodu *Entamoeba*, jmenovitě *E. histolytica*, *E. dispar*, *E. moshkovskii* a *E. bangladeshi*, se využívá polymerázové řetězové reakce PCR (Nguí et al., 2012; Petri et al., 2012).

Jedním z nejvýznamnějších objevů bylo zjištění, že v rámci nákazy existují 2 odlišné druhy: *E. histolytica*, způsobující invazivní střevní a mimostřevní amébozu, a *E. dispar*, která onemocnění nezpůsobuje. V roce 1925 tuto hypotézu poprvé navrhl Emile Brumpt. Nicméně k definitivnímu potvrzení rozdílů v genomu patogenní a nepatogenní améby došlo až o několik desítek let později po provedení izoenzymových analýz a analýz DNA (WHO, 1997; Stejskal a Nohýnková, 2003). Nepatogenní charak-

ter *E. dispar* však vyvracejí experimenty, ve kterých bylo zjištěno, že některé kmeny vykazují patogenní chování a účastní se na poškození tkáně (Dolabella et al., 2012).

Nejčastějším způsobem přenosu *E. histolytica* je požití potravy či vody kontaminované cystami. Nákaza se rovněž přenáší během sexuálního styku, zejména během homosexuálního pohlavního styku u mužů, který představuje rizikový faktor nákazy HIV pozitivních mužů (Stanley, 2003; Nagata et al., 2012). Tito lidé jsou tak ve vyšším riziku vzniku nákazy *E. histolytica*, než HIV neinfikovaní a obecná populace (James et al., 2010).

Ačkoliv výzkum v této oblasti pokračuje, doposud není k dispozici vakcína, která by zamezila možnosti nákazy *E. histolytica* (Min et al., 2016). Primárně se tedy proti všem formám amébozy nasazují chemoterapeutika, která jsou tématem této bakalářské práce. Cílem mé práce je vytvořit ucelený přehled terapeutických přístupů k léčbě jednotlivých klinických forem onemocnění, shrnout vývoj možností léčby od počátku prvních zmínek o améboze až po současný výzkum nových léčiv, popsat mechanismus účinku jednotlivých preparátů a případné možnosti alternativní léčby. Pro lepší přehled a orientaci jsou v bakalářské práci zařazeny také krátké kapitoly, které popisují původce onemocnění, jeho životní cyklus, tedy průběh infekce v těle hostitele, a jednotlivé klinické formy amébozy, včetně jejich projevů a diagnostiky.

2. Charakteristika původce amébozy - prvoka *Entamoeba histolytica*

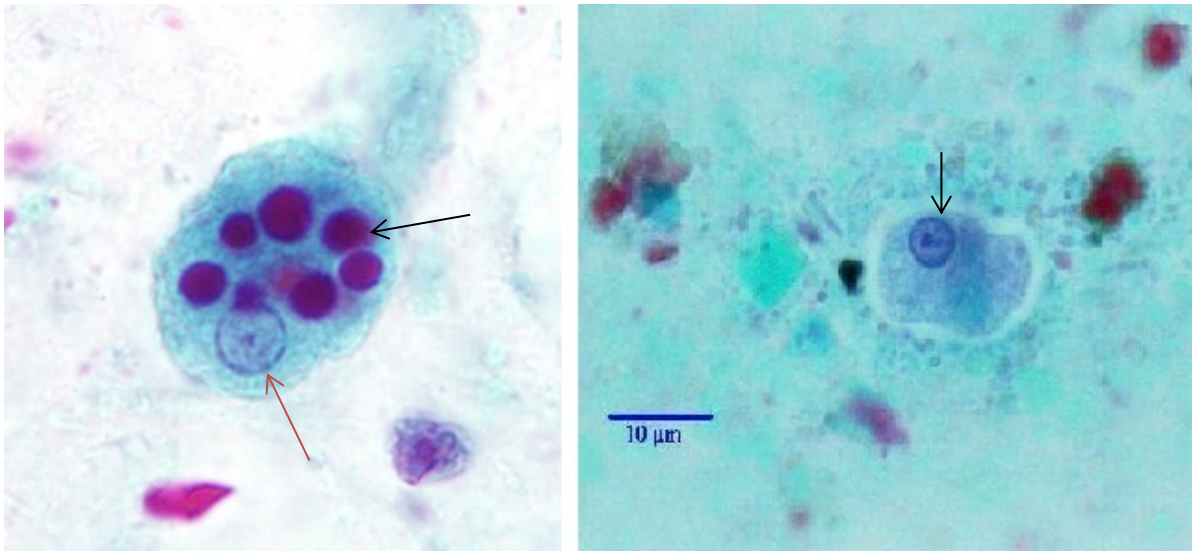
2.1. Morfologie

V životním cyklu *E. histolytica* se střídají dvě stádia: vegetativní stádium neboli trofozoit a klidové stádium cysta.

2.1.1. Trofozoit

Trofozoit je pohyblivé, metabolicky aktivní, dělicí se stádium, které je schopno přežít pouze uvnitř těla hostitele. Pohyb je uskutečněn prostřednictvím pseudopodií, prstovitých výběžků cytoplazmy, jejichž pohyblivost a proces tvorby je ovlivněn faktory vnějšího prostředí. Na základě schopnosti napadat střevní stěnu byly popsány 2 morfologicky rozlišitelné formy trofozoitu, forma minuta a forma magna (viz obrázek č. 1). Invazivní forma (20 - 40 μm) je větší než neinvazivní forma (10 - 30 μm). Stavba buňky trofozoitu je kvůli přizpůsobení parazitickému způsobu života jednoduchá. Cytoplazma je rozlišitelná na čirou ektoplazmu a zrnitou endoplazmu, která obsahuje organely a pohlčené erytrocyty nebo bakterie. V buňce je přítomno jedno kulovité jádro o velikosti 4-7 μm . Stavba jádra je charakteristická pro rod *Entamoeba*. Pod jadernou membránou se nachází jemná vrstva chromatinu. V centru jádra je uloženo drobné jadérko. V cytoplazmě se dále nachází vakuoly plnící různé funkce, zásobní glykogen a shluky ribozomů (Bruckner, 1992; Stejskal a Nohýnková, 2003). Někteří autoři (Mazzuco et al., 1997) popsali v buňce trofozoitu struktury, které by mohly odpovídat složkám Golgiho komplexu či endoplazmatického retikula. Typické mitochondrie se v buňce nevyskytují. Pomocí fylogenetických analýz bylo však zjištěno, že *E. histolytica* obsahuje ve svém genomu homology enzymu pyridin nukleotid transhydrogenázy a chaperonin CPN60, které se v eukaryotické buňce vyskytují v mitochondrii. Ačkoliv předek ztratil tuto organelu, některé geny byly v genomu zachovány a svědčí tedy o sekundární ztrátě mitochondrií (Clark and Roger, 1995). Na základě klonování genu kódujícího protein CPN60 a s využitím afinitní purifikované protilátky proti rekombinantnímu CPN60 byl tento protein lokalizován v nově popsané organelle mitochondriálního původu přizpůsobené parazitickému způsobu života - mitosomu. Fluorescenčními metodami bylo zjištěno, že většina buněk obsahuje pouze jeden mitosom (Tovar et al., 1999). Hlavní funkcí mitosomu je sulfátová aktivace, což bylo vypořádáno v důsledku produkce aktivovaných sulfátových derivátů adenosin-5'-fosfosulfát a 3'-fosfoadenosin-5'-fosfosulfát a konečným produktem je cholesterol sulfát (CS), který má zásadní roli v diferenciaci (Mi-ichi et al., 2015; Mi-ichi et al., 2009).

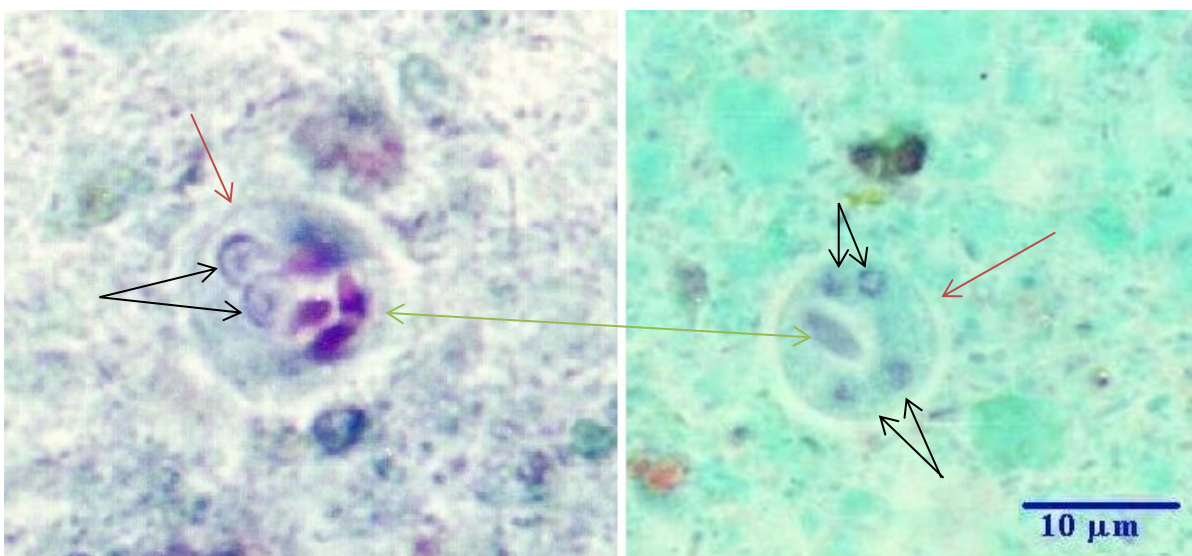
Luminální, neinvazivní forma trofozoitu, f. minuta, žije v lumen střeva jako saprofág, a proto lze v její cytoplazmě pozorovat fagocytované bakterie. U invazní formy trofozoitu, f. magna, je typická přítomnost fagocytovaných erytrocytů (Bruckner, 1992; Stejskal a Nohýnková, 2003).



Obrázek č. 1: Vlevo *E. histolytica* trofozoit, f. magna, 1 jádro s centrálně umístěným jadérkem (červeně) a pohlacené erytrocyty (černě). Barveno trichromem, zvětšení 1 000krát. Vpravo *E. histolytica/dispar* trofozoit, f. minuta, 1 jádro s centrálně umístěným jadérkem. Barveno trichromem, zvětšení 1 000krát (Foto ©Zitova). (Převzato z <https://www.cdc.gov/dpdx/monthlycasestudies/2011/case296.html>; <http://mikrobiologie.lf3.cuni.cz/parazitologie-nova/Protozoa/Amoebozoa/Rhizopoda/Entamoeba-histolytica>).

2.1.2. Cysta

Stádium cysty (viz obrázek č. 2) je kulovitá až ovoidní buňka o velikosti 8-20 µm. Mimo tělo hostitele je schopna přežít několik týdnů. Dle stupně zralosti lze rozlišit nezralou cystu s jedním nebo dvěma jádry a zralou čtyřjadernou cystu, která je infekční. Na povrchu cysty je stěna, a cytoplazma obsahuje ribozomální shluky a glykogen, které se zralostí cysty mizí. Jádro je, stejně jako u trofozitu, typické pro druh *Entamoeba*. Jaderná membrána je lemována periferní vrstvou chromatinu a v centru je lokalizovaný karyosom (Bruckner, 1992; Stejskal a Nohýnková, 2003; Stanley, 2003).



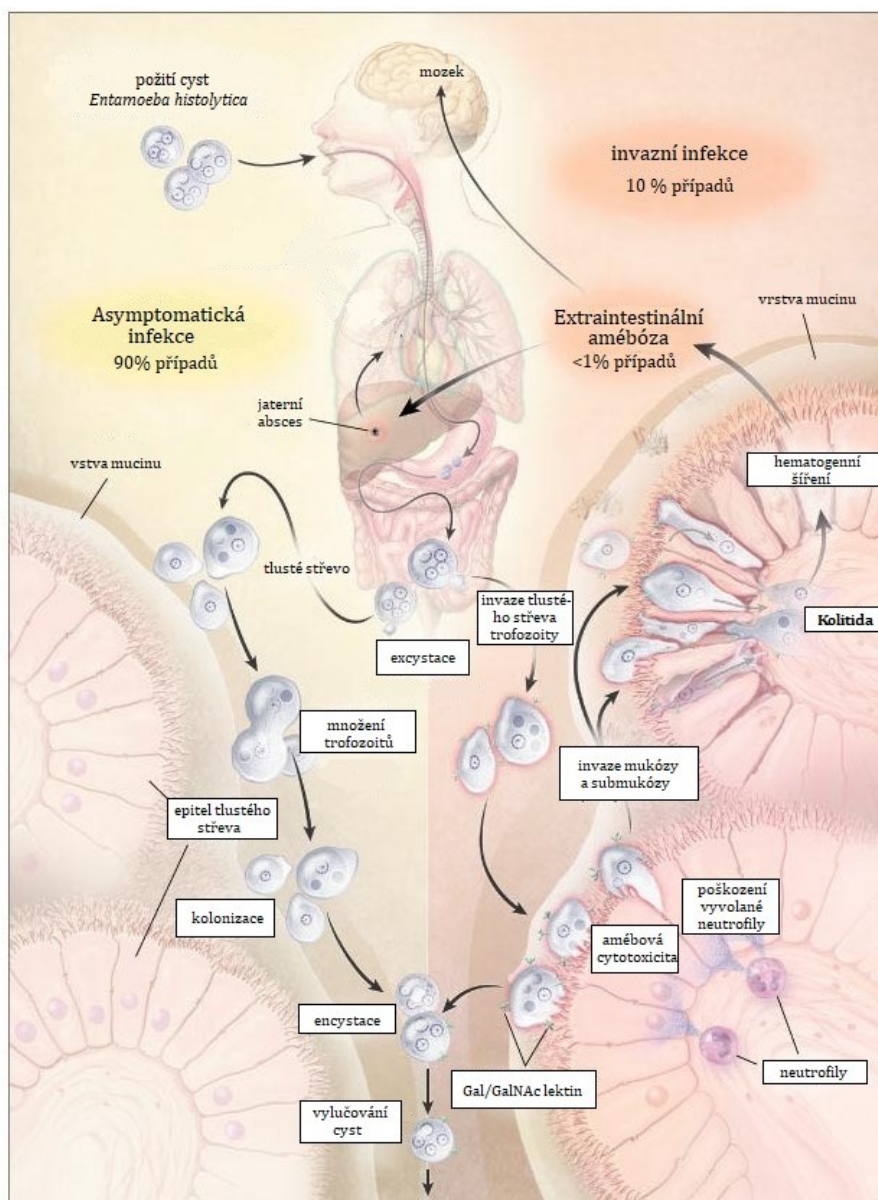
Obrázek č. 2: Cysta *E. histolytica/dispar*. Vlevo nezralá cysta s dvěma jádry (černě), stěna cysty (červeně). Barveno trichromem, zvětšení 1 000krát (©Zitova). Vpravo zralá cysta se čtyřmi jádry (černě), stěna cysty (červeně) a

shluky ribozomů (zeleně). Barveno trichromem, zvětšení 1 000krát (©Zitova). (Převzato z <http://mikrobiologie.lf3.cuni.cz/parazitologie-nova/Protozoa/Amoebozoa/Rhizopoda/Entamoeba-histolytica>).

2.2. Průběh infekce

K infekci dochází po pozření infekčních cyst prostřednictvím kontaminované vody či potravy, nebo sexuálním přenosem. Cysty procházejí žaludkem do tenkého střeva, v jehož terminální oblasti dochází k excystaci, při níž se uvolňují trofozoiti f. minuta. Trofozoiti se v lumen tlustého střeva rozmnožují binárním dělením a živí bakteriemi. Tito trofozoiti kolonizují mukos na povrchu epitelu tlustého střeva. U nakaženého člověka nevyvolává přítomnost trofozoitů f. minuta klinické příznaky a nákaza se proto označuje jako asymptomatická forma amébozy. V sestupném tračníku poté trofozoiti vytvářejí cysty procesem zvaným encystace. Cysty jsou spolu se stolicí vylučovány ven z těla člověka. Čtyřjaderné cysty jsou okamžitě po vyloučení infekční (Stanley, 2003; Haque et al., 2003).

Asi u 5-10% nakažených osob améby napadají stěnu tlustého střeva za vzniku invazivní formy amébozy (Watanabe and Petri, 2015). Schopnost napadat střevní stěnu mají pouze trofozoiti f. magna. Znamená to, že u 5-10% pacientů se trofozoiti f. minuta z ne zcela jasných příčin transformují na f. magna s vlastnostmi, které umožňují invazi do střevní stěny. Mezi tyto vlastnosti se řadí především schopnost přichytit se k epitelu, destruovat epitelové buňky a pronikat vazivem střevní stěny. K tomu slouží hlavní virulenční faktory *E. histolytica*, kterými jsou Gal/GalNAc lektin, pomocí kterého améby pronikají mukosem a adherují k epitelovým buňkám, amébofagocytóza a trogocytóza, pomocí kterých jsou destruovány epitelové buňky, a produkce cysteinových proteáz zodpovědných za destrukci vaziva mukózy a submukózy (Haque et al., 2003; Lynch et al., 1982; Ankri et al., 2002). Jelikož cytopatogenní účinek je závislý na kontaktu, při průniku nedochází k poškození epitelových buněk mimo přímý kontakt s amébou (Ravdin et al., 1980). Na invazi v místě narušení epitelu reaguje imunitní systém střeva aktivací neutrofilů, jejichž obranné reakce jsou však zodpovědné i za poškození vlastní tkáně a spíše invazi trofozoitů do střevní stěny, a zejména tvorbu vředů v submukóze, podporují kolitidu. Trofozoiti f. magna, kteří invadují mukózu a submukózu tlustého střeva, vyvolávají symptomatickou formu střevní amébozy: dyzentarii nebo kolitidu (Haque et al., 2003; Quintanar-Quintanar et al., 2004). I přes nízkou procentuální pravděpodobnost (1%), může dojít ke vzniku mimostřevní amébozy. Trofozoiti f. magna, kteří invadovali střevním epitelem, se mohou prostřednictvím krve rozšířit do jiných orgánů, nejčastěji do jater (95% případů), případně sekundárně do plic, vzácně i do mozku (Haque et al., 2003). Grafické znázornění průběhu infekce je zachyceno na obrázku č. 3.



Obrázek č. 3: Životní cyklus *E. histolytica*, vlevo v případě asymptomatické infekce, vpravo při invazivních formách infekce (Upraveno dle Haque et al., 2003).

V poškozené tkáni infikované *E. histolytica* byla experimentální studií pozorována nadměrná exprese genů kódujících prozánětlivé interleukiny (IL) IL-8, INF- γ a TNF- α v jaterních buňkách. Imunitní zánětlivá reakce na přítomnost parazita má primárně obrannou funkci. V případě její nadměrnosti však může přispívat k poškození tkání hostitele v místě invaze. Nepatogenní charakter *E. dispar* může být určen neschopností vyvolat silnou zánětlivou odpověď. U *E. dispar* dochází k expresi genu kódujícího protizánětlivý IL-10, který rozvinutí obranné odpovědi imunitního systému potlačuje (Ximénez et al., 2017). Jak bylo zjištěno experimentální studií jaterního amébového abscesu *in vivo* u křečků, procesu eliminace přítomnosti virulentní *E. histolytica* se účastní makrofágy a zánětlivé buňky, zejména ty s reaktivními formami kyslíku a dusíku (ROS a NOS), jakožto jejich produkty (Olivos et al., 2005;

Olivos-García et al., 2007). Zánětlivé buňky obklopují trofozoity *E. histolytica* a tvoří kolem nich ložiska, která poškozují povrch jater. V pozdějších stádiích prostupuje toto poškození způsobené trofozoity a jimi obklopenými zánětlivými buňkami až do jaterního parenchymu, kde způsobuje léze a nekrózu (Shibayama et al., 1998). Hostitel odpovídá časnou aktivací nejen drah zánětlivých, ale i drah apoptických a regenerativních prostřednictvím TLR2, IL-1, IL-6 a TNF- α (Peloso et al., 2006).

3. Klinický obraz a diagnostika

Většina infekcí *E. histolytica*, až 90 %, má podobu asymptomatického nosičství cyst/ trofozoitů f. minuta, tedy nákazy bez jakýchkoliv příznaků onemocnění. Pravděpodobně u řady nakažených dokonce dochází během několika měsíců k samovolné likvidaci nákazy (Stanley, 2003; Anand et al., 1993).

Symptomatická střevní nákaza probíhá jako amébová dyzenterie či kolitida (Haque et al., 2003). Mezi příznaky patří přítomnost krve a hnisavé příměsi v průjemové stolici, křeče v břiše, nadýmání a při amébové kolitidě také vysoká horečka (Van Den Broucke et al., 2018; Fleming et al., 2015). Kolonoskopické nálezy zahrnují otok sliznice, vředy a hnisavý exsudát na jejím povrchu, a krvavé nekrotické léze při amébové kolitidě (Lee et al., 2014; Nagata et al., 2012b).

Nejčastější formou mimostřevní nákazy je amébový jaterní absces. Představuje 90 % mimostřevní nákazy. U většiny případů je postižen pravý jaterní lalok. Mezi příznaky této formy nákazy patří především vysoká horečka často doprovázená zimnicí a bolest břicha v pravém horním kvadrantu. Dále kašel a úbytek hmotnosti. Při vyšetření krevního obrazu bývá zjišťována leukocytóza (Fumarola et al., 2007; Premkumar et al., 2019; Haque et al., 2003). Mezi komplikace jaterního amébového abscesu patří postižení poplicnice a plic. Nejzávažnější komplikací je obvykle smrtelná ruptura jaterního pouzdra (Gupta et al., 1987; Premkumar et al., 2019). Projevy nákazy se vyvíjejí během 2-4 týdnů, avšak mohou se objevit i roky po počáteční infekci (Dhariwal et al., 2020; Haque et al., 2003). Extrémně vzácnou formou onemocnění je amébový mozkový absces, mezi jehož příznaky patří bolest hlavy, ochrnutí obličeje, ochrnutí motoriky, záchvaty, zvracení a změny chování (Petri and Haque, 2013).

Pro průkaz původce amébozy se využívají přímé i nepřímé diagnostické metody v závislosti na klinickém obrazu infekce. Mezi přímé metody patří mikroskopie, průkaz antigenu a PCR. Mezi nepřímé metody patří průkaz protilátek v séru metodou ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). Při asymptomatické střevní améboze lze mikroskopicky ve stolici nalézt cysty, ale nelze určit, k jakému druhu patří (viz Úvod). K rozlišení patogenní *E. histolytica* a nepatogenní *E. dispar* nebo *E. moshkovskii* se využívá PCR, která ve stolici prokáže specifickou DNA. Při amébové dyzentarii nebo kolitidě se

v nátěru čerstvé stolice se mikroskopicky nalézají pohybliví trofozoiti f. magna s pohlčenými erytrocyty, které slouží k rozlišení patogenní *E. histolytica* od trofozoitů nepatogenních améb (Herbinger et al., 2011; Van Den Broucke et al., 2018; Haque et al., 2000; Haque et al., 1998; Akhtar et al., 2016). Trofozoity f. magna lze prokázat mikroskopicky nebo PCR i ve vzorku tkáně odebraném při kolonoskopickém vyšetření (Misra et al., 2004). Diagnostika amébového abscesu je založena na průkazu protilátek v krevním séru metodou ELISA. Absces lze lokalizovat pomocí ultrazvuku, ale protože amébové a bakteriální abscesy nelze ultrazvukem rozlišit, je nutné před zahájením léčby průkazem protilátek zjistit, zda opravdu jde o amébový absces (Vicary et al., 1977; Haque et al., 2000; Parija and Khairnar, 2007; Ohnishi et al., 2014).

4. Terapie

Všechny klinické formy amébozy, včetně asymptomatického nosičství, se léčí, protože améboza je definována jako nákaza *E. histolytica* s příznaky nebo bez (WHO, 1997). Léčba má být proto zahájena vždy, když je prokázána přítomnost *E. histolytica* specifickými přímými a nepřímými diagnostickými metodami (WHO, 1997). Asymptomatictí nosiči jsou léčeni jednak proto, aby se zamezilo šíření nákazy, jednak preventivně, aby se eliminovala pravděpodobnost vzniku invazivní formy nákazy (Stanley, 2003).

Cílem léčby je volbou vhodných terapeutických přístupů eliminovat původce nákazy. Čím dříve je zahájena léčba klinicky manifestní amébozy, tím větší je šance na uzdravení pacienta bez rozvoje komplikací. Úspěšnost terapie je následně potvrzena laboratorními testy, které jsou provedeny po několika dnech až měsících od jejího ukončení (Bruckner, 1992). Tato kapitola se zabývá přehledem současných možností léčby jednotlivých forem amébozy, a to jak léků volby, tak jejich alternativ, včetně mechanismu, účinku pokud je znám. Zároveň bude stručně zmíněna terapie amébozy v minulosti, míněno v době před objevem léků používaných v současnosti.

Léky, které se používají k terapii amébozy, lze rozdělit podle místa jejich primárního účinku do dvou skupin na léky lumenální a tkáňové. **Lumenální amébobocidní léky** působí v lumen tlustého střeva a používají se při léčbě neinvazivní střevní formy amébozy včetně asymptomatického nosičství. Nejpožívanějšími lumenálními amébobocidy jsou paromomycin, diloxanid furoát a alternativně může být využit také jodoquinol. **Tkáňové amébobocidní léky** dobře pronikají do tkání, jsou proto efektivní proti invazivním stádiím f. magna a používají se k léčbě invazivní střevní a mimostřevní amébozy. Do skupiny tkáňových amébobocid se řadí především deriváty 5-nitroimidazolu: metronidazol, tinidazol a ornidazol. Někdy jsou uváděny také jako „smíšené“, protože působí jak proti střevním stádiím parazita, tak i proti těm ve tkáních (Ankri and Nagaraja, 2019; Stanley, 2003; Stejskal a Nohýnková, 2003). Exis-

tují i další preparáty, které se běžně nepoužívají k léčbě amébozy, ale u kterých byla prokázána účinnost vůči *E. histolytica* *in vitro* a *in vivo*, a tudíž představují slibnou budoucí alternativu k současné léčbě amébozy. Jedná se zejména o nitazoxanid a auranofin jako možné alternativy k léčbě invazivní střevní a mimostřevní formy nákazy (Rossignol et al., 2007; Debnath et al., 2012). Přehled v současných lécích je uveden v tabulce č. 1.

Nejobvyklejším postupem při léčbě invazivní amébozy, střevní i mimostřevní, je podávání derivátů 5-nitroimidazolu, nejčastěji metronidazolu, v řádu několika dní a následné několikátýdenní podávání lumenálního amébocidu pro úplné odstranění parazita a zabránění reinfekce (Di Perri et al., 1989).

Klinická forma nákazy	Lék volby	Typ	Další možné alternativy
Neinvazivní asymptomatická améboza/ následná eliminace	Paromomycin	Luminální čidla	Iodoquinol
	Diloxanid furoát		
Invazivní střevní a mimostřevní améboza	Metronidazol	Tkáňová čidla	Ornidazol
	Tinidazol		Nitazoxanid, Auranofin

Tabulka č. 1: Přehled současných lécích při terapii střevní a mimostřevní amébozy.

4.1. Počátky léčby – historický přehled

Protože přímá souvislost mezi klinickým onemocněním a nákazou *E. histolytica* byla prokázána na konci 19. století, v případě dyzenterie Fjodorem A. Lötschem v roce 1875 a v případě jaterního abscesu S. Kartulisem v roce 1887 (rev. Stejskal a Nohýnková, 2003), uvádím zde pouze ty preparáty, které byly používány k léčbě nákazy až od začátku 20. století.

První známá látka na amébozu souvisí s léčením dyzenterie v Brazílii, kde byl po staletí jako lék na onemocnění střev používán kořen z byliny hlavěnky dávivé (*Cephaelis ipecacuanha*). Kořen hlavěnky, obsahující účinné alkaloidy emetin, cefalin a psychotrin, do Evropy poprvé dovezl v roce 1658 Willem Piso (Rogers, 1912; Di Perri et al., 1989). V Evropě byl extrakt z kořene hlavěnky obzvláště oblíbený na léčbu dyzentrických průjmů v 19. století, ale jeho užívání vyvolávalo u většiny pacientů silné nevolnosti a zvracení, proto se kombinoval např. s opiáty (Rogers, 1912). Podle emetických tj. zvracení vyvolávajících vlastností extraktu byl také později nejvýznamnější alkaloid kořene hlavěnky nazván **emetin** (Knight, 1980). Významný pokrok v léčbě invazivní amébozy nastal roce 1912, kdy Sir Leonard Rogers, anglický lékař, který se zasloužil o léčbu řady tropických nález (Nature Publishing Group, 1938), poprvé úspěšně vyzkoušel injekční podávání rozpustných solí **emetinu**, jednoho z alka-

loidů kořene hlavěnky (Rogers, 1912; Di Perri et al., 1989). Ve své studii popsal několik pacientů s amébovou dyzenterii a jaterním abscesem, kteří kvůli zvracení nemohli přijímat extrakt z hlavěnky v tabletách ústy (perorálně) a které proto léčil podkožními injekcemi **hydrochloridu emetinu** (Rogers, 1912). Tento postup byl stejně úspěšný u dospělých (Deeks, 1914) i u dětí (Scragg and Powell, 1966). Hydrochlorid emetinu se stal hlavním tkáňovým amébocidem po řadu dalších let, ale ukázalo se, že není dost účinný na eliminaci améb ze střeva (Powell, 1971). Teprve preparáty emetinu pro perorální podávání, konkrétně **emetin vizmut jodid**, vedl k vyléčení případů střevní amébozy. Tento lék byl jako luminální améboidní preparát používán ještě skoro další čtyři desítky let (Woodruff et al., 1956) i přes nežádoucí vedlejší účinky. Emetin je toxická látka s řadou vedlejších účinků, pravidelně průjmem, často s nevolností a zvracením (Powell, 1971). Nejzávažnějším vedlejším účinkem emetinu je kardiotoxicita. Za možný cíl působení emetinu na srdeční sval je označována 6-fosfofrukto-1-kináza (Pan and Combs, 2003). Délka trvání léčby emetinem je 10 dní, během nichž jsou nitrosvalově podávány dávky o 65 mg denně (Powell et al., 1965). V moči jsou výše zmíněné alkaloidy detekovatelné až několik týdnů po jejich podání (Yamashita et al., 2002). V pokusech *in vitro* s myšimi thymocyty bylo prokázáno, že emetin má imunosupresivní efekt (nevratně blokuje rozvoj imunitní odpovědi v raných fázích) a má vliv na biosyntézu proteinů (Nghiem et al., 1987; Csuka and Antoni, 1984). Cytotoxický účinek emetinu zahrnuje buněčnou smrt, přičemž lze účinku zabránit jeho odstraněním do 10 minut po podání (Nghiem et al., 1987). Dále byl emetin používán pouze jako emetikum, tedy lék vyvolávající zvracení. Význam má především k rychlému vyvolání zvracení po požití toxických látek (Saincher et al., 1997; Vasquez et al., 1988).

Dalším účinným lékem na léčbu mimostřevní amébozy byl od roku 1948 **chlorochin**. S vysokou afinitou se váže na tkáň obsahující melanin, např. sítnici či vnitřní ucho. Z těla dochází k pomalému vylučování močí nebo stolicí, přičemž v těle může zůstat až roky. Chlorochin bylo doporučeno podávat současně s emetinem, později s metronidazolem, pro vyšší úspěšnost léčby (Di Perri et al., 1989). Doporučené dávkování bylo zahájeno podáním 600 mg, po 6 hodinách následovala dávka 300 mg, a poté 150 mg třikrát denně po dobu 28 dní (Powell et al., 1965). Toto dávkování bylo pacienty bře tolerováno, i když se mohly objevit přechodné vedlejší účinky, jmenovitě zvracení, vyrážka či bolesti hlavy (Di Perri et al., 1989). Chlorochin se koncentruje v játrech, proto je účinný při léčbě amébového jaterního abscesu. Při léčbě střevních forem amébozy je neúčinný kvůli jeho téměř úplné absorpci po perorálním podání (Bruckner, 1992; Di Perri et al., 1989).

Ve snaze o vyléčení různých forem amébozy byly používány různé sloučeniny, avšak většina z nich byla silně toxická. Jiné neměly vedlejší toxické účinky, ale nebyly dostatečně účinné. Mezi ně řadíme mimo jiné bizmut subnitrát, arsenik či acetarzon (Imperato, 1981). V roce 1959 byl chemicky syntetizován **dehydroemetin**, syntetický derivát emetinu, který byl stejně účinný jako přírodní eme-

tin, ale rychleji se vylučoval z těla a byl méně toxický (Schwartz and Herrero, 1965; Powell, 1971). Během léčby akutních forem dyzenterie i jaterní amébozy se prokázal jako dobře tolerovaný a účinný lék. Nejčastějším zaznamenaným vedlejším účinkem byl průjem, který ale během, nebo po ukončení léčby, zcela vymizel. Mezi další méně časté vedlejší účinky patřily nevolnost, zvracení a bolesti hlavy. Dehydroemetin byl pacientům podáván perorálně nebo jako nitrosvalové injekce v dávkách, které se odvíjely od věku a tělesné hmotnosti člověka. Nejúčinnějším přístupem bylo kombinované podání. Nitrosvalové injekce byly pacientem méně tolerované, protože v místě vpichu docházelo k silné bolestivosti (Hilmy Salem, 1964). Doporučené dávkování bylo 1,5 mg/kg nitrosvalově po dobu 5-10 dní, maximální denní dávka by neměla překročit 90 mg (Di Perri et al., 1989). Dehydroemetin v denní dávce 80 mg, což odpovídá dávce 65 mg hydrochloridu emetinu, podávaný po dobu 10 dnů v kombinaci s chlorochinem, se ukázal dostačující, a proto byla kombinace obou léků preferovaným léčebným postupem při léčbě amébového jaterního abscesu. Výsledky studie rovněž ukázaly, že preparáty emetinu byly při monoterapii v porovnání s chlorochinem účinnější (Powell et al., 1965).

Nové období v léčbě amébozy začalo v roce 1964, kdy byly publikovány předběžné výsledky o účinku nitroheterocyklického preparátu **niridazolu** při léčbě jaterního amébového abscesu. Záhy byl prokázán léčebný efekt niridazolu jak na jaterní, tak na střevní amébozu, ale rovněž se prokázala jeho vysoká toxicita (Powell, 1971).

V roce 1966 pak byl poprvé použit při léčbě invazivní amébozy další nitroheterocyklický preparát, **metronidazol**. Pacientům byl podáván perorálně třikrát denně po dobu 10 dnů. Toxicita a škodlivé vedlejší účinky nebyly zaznamenány (Powell et al., 1966). V mnoha následných klinických studiích byla potvrzena vysoká účinnost metronidazolu především při léčbě invazivní amébozy (Powell, 1971). Protože i v současnosti jsou deriváty 5-nitroimidazolu, jmenovitě metronidazol, lékem volby při léčbě střevní i mimostřevní invazivní amébozy, bude metronidazol a příbuzný tinidazol detailněji popsán v kapitole 4.2.2.1 a 4.2.2.2.

4.2. Asymptomatická a symptomatická střevní améboza

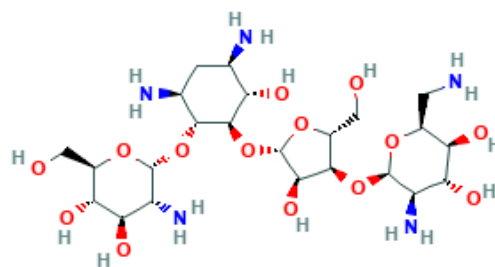
4.2.1. Luminální léky

Společnou vlastností léků z této skupiny je nízká absorpce střevní sliznicí. Po perorálním podání se naprostá většina léku koncentruje ve střevním obsahu. Proto jsou tyto léky určeny k eliminaci střevních stádií *E. histolytica*. Naopak jejich nízká hladina v krvi a játrech vysvětluje, proč nejsou účinné při mimostřevní améboze. Kromě primární léčby střevní amébozy včetně nosičství jako prevence rozvoje invazivního onemocnění a šíření nákazy, jsou luminální amébocida podávána také sekundárně po dokončení léčby amébového abscesu, protože asi 20% pacientů s abscesem současně vylučuje cysty *E. histolytica* (Stanley, 2003; Kikuchi et al., 2013; Powell et al., 1973). Pro léčbu asymptomatické

a neinvazivní střevní amébozy jsou v současnosti doporučeny dva lumenální preparáty: paromomycin a diloxanid furoát (Kikuchi et al., 2013; Blessmann and Tannich, 2002). Oba jsou dobře snášeny, ale poněkud se liší jejich míra účinnosti. Dle studie, která oba preparáty srovnávala, byl počet pacientů vyléčených paromomycinem výrazně vyšší (85%), než těch, kteří byli léčeni diloxanid furoátem (51%) (Blessmann and Tannich, 2002). V některých zemích, včetně České republiky, nejsou tyto lumenální preparáty dostupné. Proto se obvykle volí monoterapie metronidazolem (Watanabe et al., 2011; Fujishima et al., 2010) nebo kombinace metronidazolu s dalšími léky (Stejskal a Nohýnková, 2003).

4.2.1.1. Paromomycin

Paromomycin (viz obrázek č. 4) patří do skupiny aminoglykosidových antibiotik. Byl objeven jako metabolit bakterie ze skupiny aktinomycet (*Streptomyces rimosus*). Na trhu je dostupný ve formě 250 mg kapslí pod názvem Humatin. Po perorálním podání se skoro nevstřebává a téměř 100% léku je vyloučeno ve stolici beze změn základní struktury (Villamil et al., 1964; Sullam et al., 1986).



Obrázek č. 4: Chemická struktura paromomycinu (Převzato z <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/imgsrv.fcgi?cid=165580&t=1>).

Účinnost a úspěšnost léčby. Paromomycin je samostatně účinný nejen při léčbě asymptomatického nosičství, ale také nedyzenterické střevní amébozy. Míra úspěšnosti monoterapie střevní amébozy paromomycinem je přibližně stejná, jako kombinace metronidazolu a lumenálního preparátu (Sullam et al., 1986; Kikuchi et al., 2013). Úspěšnost léčby je vysoká, v několika kontrolovaných studiích pohybovala v rozmezí 85-98% v závislosti na klinické formě amébozy, dávkování a době léčby. V tabulce číslo 2 je uveden přehled výsledků několika publikovaných studií, ve kterých byl lék použit. V některých studiích, kdy byla úspěšnost léčby kontrolována vyšetření stolice 6 měsíců po ukončení léčby, byla úspěšnost téměř 100% (Villamil et al., 1964). Doporučená doba léčby paromomycinem je 7 dní, během nichž je 3x denně perorálně podáváno 25–35 mg/kg tělesné váhy, někteří autoři však uvádějí optimální dobu léčby až 10 dní (Haque et al., 2003; Stanley, 2003).

Spektrum účinku. Paromomycin je širokospektré antibiotikum účinné jak proti baktériím, tak proti parazitům. Vedle *E. histolytica* paromomycin účinkuje na další střevní prvoky, jmenovitě *G. intestinalis* a *Dientamoeba fragilis* (Vandenberg et al., 2007; Carter et al., 1962). Byl popsán jeho účinek i na střevní tasemnice *Taenia solium*, *T. saginata* a *Hymenolepis nana* (Wittner and Tanowitz, 1971). Paromomycin je rovněž účinný proti leishmaniím (Fernández et al., 2011).

Mechanismus účinku. Paromomycin patří mezi inhibitory syntézy proteinů, avšak přesný mechanismus účinku v buňkách *E. histolytica* není dosud známý (Stanley, 2003). Účinek paromomycinu byl

popsán na modelových bakteriálních mikroorganismech *Escherichia coli* a *Staphylococcus aureus* (Fourmy et al., 1996; Mehta and Champney, 2003). V bakteriálních buňkách se specificky váže na 30S ribozomální podjednotku a zabraňuje jejímu sestavení (Mehta and Champney, 2003). Konkrétním místem vazby je vnitřní smyčka A místa 16S rRNA, ve kterém dochází k interakci kodon-antikodon. Tato vazba způsobuje inhibici translace a nesprávné čtení genetického kódu za vzniku zkrácených nebo nefunkčních proteinů (Fourmy et al., 1996). Pod vlivem paromomycinu dochází u *E. coli* k potlačení rychlosti růstu (Mehta and Champney, 2002). O účincích paromomycinu na eukaryotické parazitární buňky je známo velmi málo. U rodu *Leishmania* se váže na ribozomální dekodující místo, čímž dochází k modifikaci procesu rozpoznávání kodon-antikodon. Mění se přesnost syntézy proteinu a zvyšuje četnost nesprávnosti čtení. Takto vzniklé proteiny by mohly mít škodlivé účinky na přežití parazita. Paromomycin se specificky váže na ribozomy parazita, ale neváže se na savčí ribozomy (Fernández et al., 2011).

Vedlejší účinky. Vedlejší účinky paromomycinu jsou mírné a nevyžadují přerušování či změnu léčby (Sullam et al., 1986). U většiny pacientů se v průběhu podávání léku nevyskytují žádné vedlejší účinky. U těch, u kterých se projeví, sestávají z mírných gastrointestinálních obtíží, nejčastěji průjmů, nevolnosti, zvracení a křečí v břiše (Kikuchi et al., 2013).

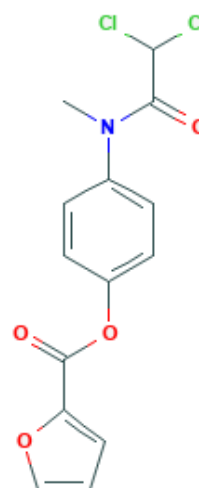
Klinická forma	Míra vyléčení (%)	Zdroj
S	97	(Villamil et al., 1964)
A, S	92 (pouze u dospělých)	(Chavarria et al., 1964)
A	95	(Sullam et al., 1986)
S	90	(Sullam et al., 1986)
A	85	(Blessmann and Tannich, 2002)
S	98	(Wagner and Burnett, 1961)

Tabulka č. 2: Úspěšnost monoterapie střevních forem amébozy paromomycinem. Vysvětlivky: A- Asymptomatická střevní améboza, S- Symptomatická střevní améboza.

4.2.1.2. Diloxanid furoát

Diloxanid furoát (viz obrázek č. 5) je derivát dichloroacetamidu. V roce 1956 byl syntetizován ve Velké Británii pod názvem Furamid (McAuley and Juranek, 1992). Po paromomycinu druhou volbou při léčbě asymptomatických lumenálních infekcí způsobených *E. histolytica* (Stanley, 2003). Podává se rovněž po ukončení léčby invazivní formy amébozy metronidazolem (viz dále), pro odstranění améb z lumen tlustého střeva a úplnou eradikaci infekce (Stanley, 2003). Ve střevním traktu je hydrolyzován střevními a bakteriálními esterázami. Hydrolýzou esterové skupiny dochází k rozpadu na

diloxanid a ester furoové kyseliny, jež jsou účinné proti amébám f. minuta (Gadkariem et al., 2004; Stanley, 2003). Diloxanid se vstřebává do krevního řečiště (Bruckner, 1992). Během 48 hodin je vylučován primárně ledvinami. Nevstřebatelná složka účinná proti trofozoitům zůstává v lumen tlustého střeva ve vysokých koncentracích a vylučuje se ve stolici (Di Perri et al., 1989). Diloxanid furoát je dostupný pouze na žádost v Centru pro kontrolu nemocí pod názvem Furamid. V některých zemích, například v USA, není dostupný (Bruckner, 1992; Stanley, 2003; Fujishima et al., 2010), i když je cenově přístupnější než paromomycin (Forsyth, 1962).



Obrázek č. 5: Chemická struktura diloxanid furoátu (Převzato z <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/imgsrv.fcgi?cid=19529&t=1>).

Účinnost a úspěšnost léčby. Standardní denní dávkování je 500 mg třikrát denně po dobu 10 dnů. Mezi výhody diloxanid furoátu patří vysoká účinnost, až 100 u nosičů cyst a 83% při symptomatické nedyzenterické střevní améboze, minimální toxicita a jednoduché podávání. Využíván je nejen při terapii asymptomatického nosičství cyst, ale i při mírné symptomatické střevní formě. Při léčbě symptomatické střevní amébozy je výsledkem úplné, nebo výrazné zlepšení (Wolfe, 1973). Při monoterapii asymptomatické amébozy je zaznamenána výrazněji vyšší účinnost v porovnání s léčbou nitroimidazoly (metronidazol, tinidazol) (Thorén et al., 1990). Některé starší studie popisují úspěšnou léčbu také u případů dyzenterické amébozy (Shaldon, 1960). Míra úspěšnosti léčby je vyšší u nosičů cyst, než u pacientů se střevními příznaky (Botero, 1964). Pro léčbu asymptomatického nosičství cyst je diloxanid furoát bezpečný a účinný lék, zvláště dobře snášený dětmi (McAuley and Juranek, 1992).

Spektrum účinnosti. Diloxanid furoát je účinný proti cystám a trofozoitům f. minuta *E. histolytica* v lumen střeva (McAuley and Juranek, 1992; Stanley, 2003).

Mechanismus účinku. Mechanismus účinku není zcela objasněn, ale zřejmě podle podobnosti chemické struktury s antibiotikem chloramfenikolem blokuje proteosyntézu proteinů v parazitární buňce (Di Perri et al., 1989).

Vedlejší účinky. Diloxanid furoát je dobře snášený, ale velmi častým vedlejším příznakem je nadměrné nadýmání. Méně časté jsou nevolnost, průjem, křeče a bolesti hlavy (Wolfe, 1973). Studie z USA (McAuley and Juranek, 1992) která shrnula údaje o léčbě asymptomatické amébozy v letech

1977-1990, uvádí, že vedlejší účinky léčby diloxanid furoátem byly mnohem méně časté u menších dětí (od kojenců do 10 let), a to u 3%, ve srovnání s 12% u starších pacientů (nad 10 let).

4.2.1.3. Jodochinol

Jodochinol je derivát hydroxychinolinu (Stejskal a Nohýnková, 2003), který se ze střeva se velmi špatně vstřebává. Využívá se jako alternativní možnost k paromomycinu a diloxanid furoátu při eradikaci cyst *E. histolytica* a při následném doléčení amébozy po ukončení léčby invazivních forem nákazy metronidazolem (Stanley, 2003). V kombinaci s metronidazolem vykazuje vysokou míru účinnosti. Oba léky se efektivně doplňují a zlepšují léčbu střevních forem amébozy. Podáváno je 650 mg 3x denně po 20 dní (Ratnasamy et al., 2016). Přesný mechanismus účinku není znám (Stanley, 2003).

Spektrum účinnosti. Jodochinol je účinný na trofozoity f. minuta *E. histolytica*, je lékem účinným na dalšího střevního prvoka *Dientamoeba fragilis* (Banik et al., 2011) a alternativním lékem na nákazu střevním nálevníkem *Balantidium coli* (Lerman et al., 1970).

Vedlejší účinky. K vedlejším účinkům léčby jodochinolem patří nevolnost, zvracení a bolest hlavy. Po překročení doporučeného dávkování se může objevit neuropatie (Stanley, 2003).

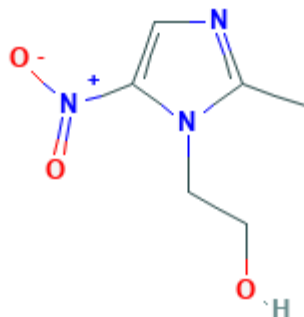
4.2.2. Tkáňové léky

Mezi tkáňové léky, které se podávají na invazivní formy střevní amébozy, patří v současnosti především deriváty 5-nitroimidazolu. Jsou účinnější proti trofozoitům f. magna než f. minuta, a rychle se vstřebávají ze střeva, proto až 60% lumenálních stádií po terapii přetrvává ve střevě (Bansal et al., 2004; Haque et al., 2003). Jmenovitě do této skupiny patří **metronidazol**, **tinidazol**, **secnidazol** a **ornidazol**. Lékem první druhé volby je metronidazol, který je jako jediný dostupný např. v USA, následovaný tinidazolem (Haque et al., 2003). U některých pacientů, zejména u dětí, je léčba metronidazolem kvůli vedlejším účinkům komplikovaná. Proto se volí pro léčbu perorálně podávaný secnidazol či ornidazol. Oba jsou přibližně stejně účinné jako metronidazol, ale díky delšímu poločasu rozpadu v séru, secnidazol 17 hod a ornidazol 11-14 hod, se mohou podávat v delších intervalech kratší dobu (Toppare et al., 1994). U léků volby, metronidazolu a tinidazolu, je stanovena standardní doba podávání. O významu doby podávání svědčí studie, ve kterých monoterapie amébozy metronidazolem a tinidazolem v doporučených dávkách, avšak kratší dobu, vedla v obou případech k výraznému snížení procenta úspěšnosti léčby (Pehrson and Bengtsson, 1984).

4.2.2.1. Metronidazol

Metronidazol je 5-nitroimidazolový derivát poprvé použitý na léčbu amébozy v roce 1966 (viz kapitola 4.1). U nás je komerčně známý pod názvem Entizol (Stejskal a Nohýnková, 2003). Lék je pacientům podáván nejčastěji perorálně, případně nitrožilně. Nitrožilní aplikace je velmi dobře

tolerovaná, vysoce efektivní a může být kombinována s perorálním podáním (Wallis et al., 2018; Kimura et al., 2007). Standardně je metronidazol perorálně podáván 3x denně o dávce 750 mg po dobu 10 dní (Watanabe et al., 2011), což je optimální pro zamezení rozvoje nežádoucích účinků. Metronidazol se dobře a rychle vstřebává střevní sliznicí a koncentruje se ve tkáních. Z větší části je vylučován močí, méně pak stolicí. Poločas rozpadu v séru se v jednotlivých studiích liší, průměrně se



Obrázek č. 6: Chemická struktura metronidazolu (Převzato z <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/imgsrv.fcgi?cid=4173&t=l>).

však pohybuje v intervalu kolem 7-10 hod (Schwartz and Jeunet, 1976; Bergan and Arnold, 1980; Bergan and Thorsteinsson, 1986). Většina léku se vylučuje jako metabolity metronidazolu: hydroxymetronidazol. Pouze asi 10% léku se vylučuje v původní nezměněné formě (Nilsson-Ehle et al., 1981)

Účinnost a úspěšnost léčby. Účinnost metronidazolu se při léčbě invazivní amébozy pohybuje v rozmezí 90-100% (Di Perri et al., 1989). Úspěšnost terapie může být částečně ovlivněna dávkovacím schématem. V případě denní dávky rozdělené do více podání v průběhu dne, je míra úspěšnosti vyšší, než při podání stejného celkového množství léku pouze v jedné dávce denně (Bakshi et al., 1978). Metronidazol je bezpečný lék, u kterého nebyly prokázány žádné vážné a život ohrožující vedlejší účinky. Ačkoliv mnoho infekcí způsobených *E. histolytica* je spojováno se současnou nákazou virem HIV, ani tato koinfekce nezvyšuje vznik nežádoucích účinků reakcí na metronidazol (Ohnishi et al., 2014).

Spektrum účinnosti. Metronidazol se používá nejen při léčbě amébozy, ale také giardiózy a trichomonózy, kdy je podáván i intravaginálně a za určitých okolností může být podáván i perrektálně. Je rovněž lékem volby infekcí vyvolaných anaerobními bakteriemi, u kterých byl používán dokonce dříve (Brook, 1983; Kissinger et al., 2018; Bakshi et al., 1978; Stein et al., 2018; Schwebke et al., 2013).

Mechanismus účinku. Metronidazol je, podobně jako diloxanid furoát, jako takový neúčinný. Aby mohl být aktivován, musí být pohlcen buňkou a intracelulárně musí dojít k jeho redukci, která vede ke vzniku toxických metabolitů poškozujících DNA. K redukci léku dochází v buňce trofozoita *E. histolytica* prostřednictvím thioredoxin reduktázy. Redukovaný metronidazol vytváří kovalentní adukty s některými proteiny a enzymy obsahujícími thiol, jmenovitě s thioredoxin reduktázou, superoxid dismutázou, purin nukleosid fosforylázou, proteinem 1 a thioredoxinem, což vede k jejich modifikaci a poškození funkce. Funkčně se podílejí na antioxidační obraně a tvorba aduktů s metronidazolem tak

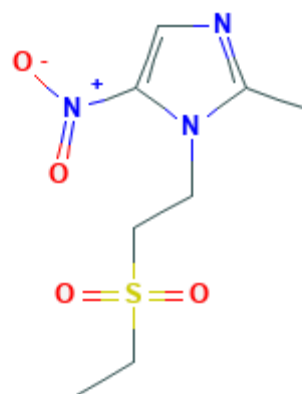
způsobuje větší zranitelnost buněk vůči oxidačnímu stresu. Redukční aktivací léku nitroreduktázovou aktivitou thioredoxin reduktázy dochází nepřímo k tvorbě superoxidových anionových radikálů, které jsou pro mikroaerofilní buňku *E. histolytica* toxické. K jejich odstranění či minimalizaci poškození může přispívat superoxid dismutáza v případě, že je v blízkosti thioredoxin reduktázy (Leitsch et al., 2007). Vzniku reaktivních forem kyslíku se přisuzuje kovová chuť, která se může objevit jako vedlejší účinek léčby metronidazolem (Di Perri et al., 1989). Rezistence *E. histolytica* k metronidazolu byla studována *in vitro*, ale žádný případ invazivní amébozy rezistentní na metronidazol u lidí popsán nebyl (Bansal et al., 2004). Koncentrace metronidazolu, ke kterým byly améby přirozeně rezistentní, jsou mnohem nižší než hladiny léku v séru léčených pacientů. Izoláty se *in vitro* naopak vyznačují značnou citlivostí. Pro většinu izolátů *E. histolytica* byla letální koncentrace 2-4 metronidazolu / ml (Tanowitz et al., 1973). U améb s navozenou rezistencí na metronidazol *in vitro* byla zvýšena exprese superoxid dismutázy obsahující železo (Fe-SOD) a peroxiredoxinu a snížena exprese flavin reduktázy a ferredoxinu 1. Nejnižší citlivost měly buňky, které současně nadměrně exprimovaly Fe-SOD a peroxiredoxin, což naznačuje význam těchto proteinů v rezistenci *E. histolytica* na metronidazol (Wassmann et al., 1999). U anaerobních organismů je jedním z mechanismů rezistence snížená aktivita pyruvát ferredoxin oxidoreduktázy (PFOR). U *E. histolytica* však nebyla aktivita PFOR u améb rezistentních na metronidazol snížena (Samarawickrema, 1997).

Vedlejší účinky. Podání dávky vyšší než 2250 mg denně (3x 750) vyvolává nevolnost, zvracení, bolest hlavy, průjem a hořkou či kovovou chuť v ústech (Bakshi et al., 1978; Ohnishi et al., 2014; Di Perri et al., 1989). Méně často se může objevit anorexie, kožní vyrážky či svědivost (Di Perri et al., 1989; Ankri and Nagaraja, 2019). Metronidazol není doporučen v těhotenství kvůli teratogennímu účinku, i když studie neprokázaly zvýšené teratogenní riziko pro plod (Diav-Citrin et al., 2001). Nebyla nalezena souvislost s předčasným porodem, nízkou porodní váhou, ani s vrozenými vadami (Koss et al., 2012). Je však doporučeno se vyhnout souběžnému kojení a léčbě metronidazolem, protože lék s mlékem kojenci sají a může u nich vyvolat stejné vedlejší účinky. Podle dostupných studií jsou ale koncentrace metronidazolu v mateřském mléce takové, že u kojených dětí nemohou vyvolat nežádoucí reakce. Navíc u kojenců kojených matkami léčenými metronidazolem byly zjištěny jen mírné obtíže (Heisterberg and Branebjerg, 1983). S metronidazolem je spojována i nesnášenlivost alkoholu, proto se nedoporučuje během léčby alkohol konzumovat. Je uváděno, že metronidazol v kombinaci s etanolem způsobuje reakci podobnou disulfiramu, při které dochází k inhibici jaterních aldehyd dehydrogenáz ALDH a k následné akumulaci acetaldehydu v krvi (Visapää et al., 2002). Jaterní ALDH oxiduje acetaldehyd téměř ihned po jeho vzniku, a zamezuje tak jeho hromadění ve tkáních. V *in vitro* studiích na krysách tato tvrzení nebyla prokázána (Tillonen et al., 2000). Dochází však k zvýšení mozkového serotoninu, což by mohlo vysvětlovat nesnášenlivost etanolu, jako následek vzniku toxického

serotoninového syndromu. Dalším možným vysvětlením některých vedlejších účinků metronidazolu v kombinaci s etanolem je inhibice alkoholové dehydrogenázy ADH, která produkuje acetaldehyd počáteční oxidací etanolu (Karamanakos et al., 2007). Jako velmi vzácný vedlejší účinek metronidazolu byla popsána neurotoxicita, jejíž diagnóza byla u pacientů stanovena pomocí magnetické rezonance. Mezi závažné neurologické projevy patří encefalopatie, ataxie, záchvaty, poškození zraku, ototoxicita, mozková dysfunkce nebo problémy s řečí (Cheema et al., 2019).

4.2.2.2. Tinidazol

Tinidazol je stejně jako metronidazol 5-nitroimidazolový derivát, který se používá při léčbě střevní amébozy, jaterního amébového abscesu (viz kapitola 4.3), giardiózy, trichomonózy a bakteriálních infekcí (Cañete et al., 2006; Haque et al., 2003; Raja et al., 2016; Fan et al., 2014). Dostupný je pouze pro perorální podávání ve formě 500 mg tablet pod názvem Fasigyn (Pfizer, 2016) či 250 mg a 500 mg tablet pod názvem Tindamax (Mission Pharmacal, 2004). Má hořkou a kovovou chuť, ale méně než metronidazol (Swami et al., 1977). Oproti metronidazolu má tinidazol



Obrázek č. 7: Chemická struktura tinidazolu
(Převzato z <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/imgsrv.fcgi?cid=5479&t=l>).

rovněž výhodu v delším poločasu rozpadu, který se podle různých studií pohybuje v rozmezí 12-16 hod (Chaikin et al., 1982; Bergan et al., 1985; Wood et al., 1986). Po perorálním podání je téměř úplně absorbován (Mattila et al., 1983). Tinidazol je vylučován hlavně močí, méně stolicí, většinou v nezměněné formě, dále pak jako metabolity. Hlavním metabolitem je hydroxymethyl tinidazol, který je přítomen jak v moči, tak i ve stolici (Wood et al., 1986) a glukuronidový konjugát (Wood et al., 1982).

Účinnost a úspěšnost léčby. Tinidazol je při léčbě střevní invazivní amébozy dobře snášeným lékem (Swami et al., 1977). Tolerován je nejen dospělými pacienty, ale také dětmi (Ahmed et al., 1976). Oproti metronidazolu je léčba tinidazolem výrazně kratší, trvá 3 dny, během nichž jsou jednou denně podávány 2 g tinidazolu (Stanley, 2003). Bylo prokázáno, že jednorázové podání denní dávky 2 g tinidazolu má vyšší účinnost než podání stejné celkové denní dávky, ale rozdělené do několika menších (Bakshi et al., 1978). Takto podávaný tinidazol je velmi účinným lékem na střevní amébozu. Tabulka č. 3 uvádí míru úspěšnosti léčby střevní amébozy tinidazolem. Ve všech uvedených studiích se pohybovala v intervalu 90-100%.

Mechanismus účinku. Přesný mechanismus působení tinidazolu na *E. histolytica* není znám. Předpokládá se, že podobně jako u metronidazolu, po vstupu do buňky dochází k aktivaci léku redukcí jeho nitro skupiny a následnému poškození DNA působením toxických metabolitů. Zda je tinidazol v buňkách *E. histolytica* redukován také thioredoxin reduktázou jako metronidazol (viz kap. 4.2.2.1), není známo (Stanley, 2003).

Vedlejší účinky. Vedlejší účinky jsou pouze mírné, nejčastěji gastrointestinální, obvykle nevolnost, anorexie, zvracení a bolesti v břiše. Podle některých studií ve srovnání s metronidazolem tinidazol vyvolává méně vedlejších účinků (Misra and Gupta, 1973). Protože tinidazol dobře prochází placentou, není doporučován během těhotenství (Karhunen, 1984). Docházet by nemělo ani současně k léčbě a kojení. Podle studie s jednorázovým podáním léku rodičkám a měřením koncentrace tinidazolu by kojení mělo být započato 3 dny po podání léku, kdy jeho hladiny v mateřském mléce jsou velmi nízké až neměřitelné (Evaldson et al., 1985).

Úspěšnost (%)	Dávkování	Zdroj
95	2 g denně po dobu 2 dnů 50 mg/kg po dobu 3 dnů u dětí	(Garcia, 1978)
90	2 g denně po dobu 3 dnů	(Misra and Gupta, 1973)
96,5	2 g denně po dobu 3 dnů	(Swami et al., 1977).
97	50 mg/kg po dobu 3 dnů u dětí	(Ahmed et al., 1976)
93	2 g denně po dobu 3 dnů	(Singh and Kumar, 1977)
93	2 g denně po dobu 3 dnů	(Scragg et al., 1976)

Tabulka č. 3: Úspěšnost léčby střevní amébozy tinidazolem u dospělých a dětí.

4.3. Mimostřevní améboza

Mimostřevní améboza (amébový absces, viz obrázek č. 8) postihuje nejčastěji játra. Detekce abscesu se provádí ultrazvukovým nebo CT vyšetřením (Ratnasamy et al., 2016; Ohnishi et al., 2014). Lékem volby mimostřevní amébozy je **metronidazol**. Amébový jaterní absces lze léčit také **tinidazolem**, který se podává kratší dobu, má rychlejší klinickou a symptomatickou odezvu a je lépe tolerován s menším výskytem vedlejších účinků. Oba léky mohou být podávány perorálně nebo intravenózně (Pandey et al., 2018). Při léčbě metronidazolem se u pacientů častěji vyskytují vedlejší účinky než při léčbě tinidazolem. Mezi nejčastější patří silná nevolnost, zvracení, kovová chuť a křeče v břiše (Pandey et al., 2018). Méně častými vedlejšími účinky bývá únava, nespavost a závratě (Muzaffar et al., 2006). Po léčbě abscesu se pro odstranění zbytkové střevní kolonizace amébami následně podává lumenální lék, paromomycin nebo jodochinol (viz předchozí kapitoly).

Okamžitým zahájením léčby amébového abscesu se zamezuje možnému rozvoji vážných komplikací, které mohou být až smrtelné (Ratnasamy et al., 2016). Kromě antiparazitárních léků se používá i chirurgická léčba. Indikacemi pro její použití jsou velikost abscesu, postižení levého jaterního laloku, hrozící ruptura a selhání při chemoterapii (Vakamacawai et al., 2019). U pacientů, u kterých hrozí ruptura abscesu, je prováděna aspirace abscesu nebo drenáž (Khan et al., 2008).



Obrázek č. 8: CT vyšetření zobrazující (šipka) jaterní amébový absces (Dhariwal et al., 2020).

U menších abscesů s průměrem do 10 cm, které jsou lokalizovány v pravém jaterním laloku, je léčba amébobocidními léky dostatečná díky dobré penetraci metronidazolu a tinidazolu do jater (Blessmann et al., 2003; Bammigatti et al., 2013). U nekomplikovaného abscesu o velikost 5-10 cm je zavedení perkutánní aspirační jehly spolu s metronidazolem srovnatelně účinné jako podání pouze samotného metronidazolu (Bammigatti et al., 2013). Některé studie ale popisují příznivé výsledky aspirace i u menších abscesů (Chaudhary et al., 2016). U abscesů větších než 10 cm se volí kombinace chemoterapie metronidazolu a chirurgické léčby forou perkutánní aspirace obsahu abscesu jehlou (Bammigatti et al., 2013). Aspirace zvyšuje klinické zotavení a urychluje vymizení u pacientů s velkými dutinami abscesu (Freeman et al., 1990). Aspirace může být opakována, pokud nedojde k výraznému zmenšení dutiny abscesu. Jestliže ke zmenšení nedojde ani po druhé aspiraci, provádí se perkutánní katetrová drenáž PCD (Zerem and Hadzic, 2007). U abscesů o velikosti nad 10 cm a při ruptuře abscesu je PCD doporučována jako první terapeutická volba (Priyadarshi et al., 2019; Singh et al., 2009; Jha et al., 2012). V porovnání s perkutánní aspirací jehlou je PCD účinnější s kratší průměrnou dobou zmenšení abscesu, avšak její provedení je složitější (Rajak et al., 1998; Zerem and Hadzic, 2007). Ruptura abscesu vyžaduje okamžitou chirurgickou léčbu (Pandey et al., 2018). Vymizení abscesu u vyléčených pacientů je dlouhý proces, který může trvat několik měsíců (Cordel et al., 2013). Vzácnou formou mimostřevní amébozy je mozkový absces, jehož léčba je založena na chirurgické

evakuaci abscesu pod ultrazvukem a na dlouhodobém (několik týdnů) perorálním podávání metronidazolu, případně na přímém chirurgickém odstranění abscesů (Di Rocco et al., 2004).

4.4. Další možnosti léků, nové cíle léčby

4.4.1. Nitazoxanid

Nitazoxanid je syntetický derivát 5-nitrothiazolu se širokým spektrem účinku včetně prvoků (*G. intestinalis*, *E. histolytica*, *T. vaginalis*), helmintů (*Ascaris lumbricoides*, *Hymenolepis nana*, *Taenia saginata*, *Fasciola hepatica*) a bakterií (Lobovská a Nohýnková, 2003). Lék je určen pro perorální podávání a je velmi dobře snášen. Vedlejší účinky jsou jen mírné a přechodné a zahrnují nejčastěji bolest břicha, plynatost, nevolnost, ospalost, bolest hlavy a závrať. V klinických studiích vykazuje vysokou efektivitu při léčbě symptomatické střevní amébiózy. Dostatečné je podávání dávky o 500 mg 2x denně po dobu 3 dnů. (Rossignol et al., 2001). Příznivé prvotní výsledky byly pozorovány i u pacientů s jaterní amébiózou (Rossignol et al., 2007). Klinická srovnávací studie nitazoxanidu a metronidazolu ale ukázala, že účinnost nitazoxanidu byla u pacientů s amébovým abscesem horší než účinnost metronidazolu (Jha et al., 2018). *In vitro* jsou nitazoxanid a jeho dva hlavní metabolity, tizoxanid a glukuronid tizoxanidu, výrazně účinnější než metronidazol, a to i proti kmenům rezistentním na metronidazol (Adagu et al., 2002). Zároveň je také oproti metronidazolu toxičtější pro buňky *E. histolytica*, u nichž způsobuje výrazná morfologická poškození (Cedillo-Rivera et al., 2002). Po perorálním podání se nitazoxanid rychle částečně vstřebává. Z větší části je proto vylučován stolicí, méně močí. Ve stolici se vyskytuje pouze tizoxanid, což svědčí o hydrolýze nitazoxanidu ve střevě (Lobovská a Nohýnková, 2003). Nitazoxanid se v plazmě rychle deacetyluje na tizoxanid, který je metabolizován na glukuronid. Glukuronid tizoxanidu byl detekován v plazmě, moči a žluči (Broekhuysen et al., 2000). Mechanismus působení je založen na inhibici PFOR, při které ale nedochází k redukci nitro-skupiny nitazoxanidu. Účinek nitazoxanidu je tudíž odlišný od účinku 5-nitroimidazolů, což může být důležité při vývoji nových terapeutik, vůči kterým by neexistovala žádná, případně vzácná, rezistence parazita (Hoffman et al., 2007).

4.4.2. Alternativní léčba flavonoidy

Kromě zmíněných chemoterapeutik, vykazují antiprotozoární aktivitu *in vitro* také některé sloučeniny izolované z léčivých rostlin, které by tak mohly být zdrojem nových léčiv. Příkladem jsou flavonoidy, přírodní pigmenty ze skupiny rostlinných polyfenolů, např. kaempferol, kvercetin a apigenin. Vyskytují se u různých druhů rostlin využívaných v tradiční medicíně (rev. Martínez-Castillo et al., 2018). Nejúčinnějším flavonoidem proti *E. histolytica* byl v pokusech *in vitro* **(-)-epikatechin** (Calzada et al., 2006; Calzada et al., 2017), který je derivátem katechinu, flavonoidu z rostlin užívaných k léčení gastrointestinálních obtíží. Obě tyto látky byly izolovány z léčivých rostlin s anti-amébovým účinkem,

jmenovitě z devaterníku (*Helianthemum glomeratum*), zučice bílé (*Osyris alba*), *Chiranthodendron pentadactylon* z čeledi slézovitých, kakostu (*Geranium niveum* a *G. mexicana*) a ostružiníku (*Rubus coriifolius*) (rev. Martínez-Castillo et al., 2018). *In vitro* (-)-epikatechin v koncentraci 1,9 µg/ml inhibuje z 50% růst trofozoitů vyvolává změny proteinů souvisejících s cytoskeletem (aktin, alfa-aktinin, myosin), což ovlivňuje virulenční mechanismy améb (adheze, migrace a fagocytóza) (Bolaños et al., 2014), způsobuje deregulaci enzymů zapojených v energetickém metabolismu améb např. glycerinaldehyd fosfát dehydrogenázy a fruktozo-1,6-difosfát aldolázy a až u 95% améb vyvolává buněčnou smrt (Soto et al., 2010). Protože (-)-epikatechin ve stejné koncentraci nevyvolává žádný cytotoxický efekt na savčí tkáňové buňky, je považován za bezpečný flavonoid a nejslibnější alternativu pro léčbu střevní amébozy (rev. Martínez-Castillo et al., 2018).

4.4.3. Auranofin

Auranofin je sloučenina zlata, která se od roku 1985 používá k léčbě revmatoidní artritidy pod obchodním názvem Ridaura (Capparelli et al., 2017). Aktivita auranofinu proti *E. histolytica* byla prokázána *in vitro* a *in vivo* (Debnath et al., 2012). *In vitro* je auranofin 10x účinnější než metronidazol. V pokusech *in vivo* na zvířecích modelech střevní amébozy (myši) a amébového abscesu (křečci) snížilo podávání auranofinu ve srovnání s metronidazolem počet parazitů a zánětlivou odpověď (Debnath et al., 2012). Pokusy s cystami příbuzné améby *E. invadens* navíc prokázaly cysticidní efekt auranofinu, který metronidazol nemá (Buckner et al., 2012). Auranofin je proto velmi perspektivní lék pro léčbu jak střevní asymptomatické a symptomatické amébozy, tak mimostřevní amébozy. Auranofin je určen pro perorální podávání. Ze střeva se vstřebává asi 25% léku, většina se vyloučí se stolicí během prvních 7 dnů terapie, přičemž průměrný poločas rozpadu činí 35 hodin. V klinické studii fáze 1 byly během podávání léku u zdravých osob zjištěny jen mírné vedlejší účinky, nejčastěji šlo o bolest hlavy a různé gastrointestinální komplikace jako břišní diskomfort, zácpa, průjem, plynatost či nevolnost. Koncentrace zlata ve stolici byla u pokusných osob až 25x vyšší než koncentrace, která blokuje růst *E. histolytica in vitro*. Pokusné osoby dostávali dávky léku, které odpovídaly optimální léčbě infekcí vyvolaných *E. histolytica* (6 mg denně po dobu 7 dní) odvozené z délky vylučování léku a průměrného poločasu jeho rozpadu (Capparelli et al., 2017). Mechanismus účinku není u *E. histolytica* dosud zcela jasný. Cílem působení auranofinu na *E. histolytica* je thioredoxin reduktáza. Zabraňuje redukci thioredoxinu a zvyšuje citlivost trofozoitů k reaktivním formám kyslíku (Debnath et al., 2012). Původní hypotéza, že zlato uvolněné z léku se váže na dithiolovou skupinu v aktivním místě thioredoxin reduktázy a brání tak přenosu elektronů na thioredoxin, nebyla prostřednictvím rentgenové krystalografie potvrzena, a tak zůstává mechanismus stále nejasný (Parsonage et al., 2016). Auranofin rovněž inhibuje thioredoxin oxidoreduktázu dalšího střevního prvoka *G. intestinalis*. Navíc *in vitro* byl účinný proti kmenům *G. intestinalis* rezistentním k metronidazolu (Tejman-Yarden et al., 2013).

4.4.4. Další možné cíle

V současné době se výzkum zabývá vývojem léků, které by mohly být současně aktivní proti několika fázím životního cyklu entaméb, a které by tudíž mohly vést k vylepšení a zjednodušení léčebných postupů při améboze. Mezi studované látky patří například **anisomycin** a **prodigiosin**, sloučeniny olova, které vykazují aktivitu proti parazitům rezistentním na metronidazol a zároveň proti zralým cystám (Ehrenkauf et al., 2018). Potenciálním anti-amébovým preparátem je **kurkumin**, jehož cílem působení jsou virulenční faktory *E. histolytica*. Již nízké dávky kurkuminu inhibují expresi Gal/GalNAc lektinu, cysteinové proteázy a amébapóru (Rangel-Castañeda et al., 2019). Amébicidní účinky jsou také pozorovány u **laktoferinu** a peptidů od něj odvozených (Díaz-Godínez et al., 2019), u kterých by pravděpodobně nedocházelo ani k vyvolání nežádoucích účinků (Ordaz-Pichardo et al., 2012). Současné studie se rovněž zaměřují na výzkum nových metabolických cílů, které by mohla být využitelné pro vývoj léků proti améboze (Jeelani et al., 2017; He et al., 2010). Kandidátem na vývoj vakcíny proti améboze je Gal/GalNAc lektin, který u zvířecích vyvolal protilátkovou imunitní odpověď (Petri et al., 2006; Min et al., 2016).

4.5. Celkový přehled

Tabulka č. 4 podává celkový přehled léků zmíněných v této práci, které jsou v současnosti využívány při léčbě všech klinických forem amébozy.

Typ léku	Lék	Dávkování	Doba léčby
Luminální	Paromomycin	25–35 mg/kg ve 3 dávkách	7 dní
	Diloxanid furoát	500 mg 3x denně	10 dní
	Jodochinol	650 mg 3x denně	20 dní
Tkáňové	Metronidazol	750 mg 3x denně	10 dní
	Tinidazol	2 g 1x denně	3 dny
	Nitazoxanid	500 mg 2x denně	3 dny

Tabulka č. 4: Antiamébové léky.

5. Závěr

Améboza představuje globální problém, kdy největší riziko nákazy je zaznamenáno v endemických oblastech, u cestovatelů navracejících se z těchto zemí a u HIV infikovaných mužů, kteří mají homosexuální styk. Odhaduje se, že po celém světě je až 500 milionů osob, které by mohly být touto amébou infikovány. Dle Světové zdravotnické organizace (WHO) by měly být léčeny všechny klinické formy amébozy, a to včetně asymptomatického nosičství, kvůli riziku možného rozvoje invazivního onemocnění a ohrožování společnosti z důvodu vylučování infekčních cyst.

V současné době jsou k léčbě amébozy využívány především deriváty 5-nitroimidazolu. Některé z nich však nejsou dostupné ve všech zemích, a proto je primární léčba založena převážně pouze na metronidazolu. Komplikovanost léčby odráží také fakt, že neexistuje lék, který by spolehlivě paralelně eliminoval jak stádia ve střevě (f. minuta, cysty), tak invazivní f. magna *E. histolytica*. Proto je současná léčba invazivní amébozy založena na kombinaci tkáňového léku a lumenálního léku podávaného pro úplné odstranění parazita a zabránění znovurozvinutí (relapsu) infekce. Ačkoliv deriváty 5-nitroimidazolu jsou první volbou při léčbě infekcí způsobených prvokem *E. histolytica*, zatím neexistuje žádná další skupina léků, která by je mohla nahradit. I když v případě amébozy rezistence vůči metronidazolu nebyla dosud zaznamenána, případy rezistence byly prokázány u nálezů jinými anaerobními organismy, jak prvoky (*G. intestinalis*, *T. vaginalis*), tak bakteriemi. U *E. histolytica* by její rozvoj mohl představovat vážný problém v celosvětovém měřítku. Z tohoto důvodu je žádoucí dále studovat a detailně na molekulární úrovni pochopit, jak mechanismus působení metronidazolu a příbuzných 5-nitroimidazolů, tak mechanismus rezistence k těmto lékům, a současně se zaměřit na vývoj nového léku proti tomuto onemocnění. Ačkoliv první zmínky o améboze sahají hluboko do minulosti, její patogenita stále není do detailu známa. O některých procesech je známo velmi málo a mohou se na nich podílet i dosud neidentifikované molekuly, které by mohly být případným cílem nových léků.

I přes existenci účinné léčby amébozy, vakcína dosud není k dispozici. Vývoj nových léčiv a účinné očkovací látky by mohl přispět ke snížení počtu nakažených jedinců v populaci. V poslední době je výzkum zaměřen na antiviruleční strategie, které by efektivně narušily virulenci patogena, a zabránily tak rozvinutí infekce. Nejnadějnějším kandidátem na vakcínu proti améboze je Gal/GalNAc lektin. Potenciál stát se novým antiparazitárním preparátem, včetně antiamebovým, má auranofin, u něhož byla v klinických studiích prokázána účinnost nejen proti *E. histolytica* prostřednictvím inhibice thioredoxin reduktázy, ale také proti kmenům *G. intestinalis* rezistentním na metronidazol.

6. Zdroje

Adagu, I.S., Nolder, D., Warhurst, D.C., and Rossignol, J.F. (2002). In vitro activity of nitazoxanide and related compounds against isolates of *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica* and *Trichomonas vaginalis*. *J. Antimicrob. Chemother.* 49, 103–111.

Ahmed, T., Ali, F., and Sarwar, S.G. (1976). Clinical evaluation of tinidazole in amoebiasis in children. *Arch. Dis. Child.* 51, 388–389.

Akhtar, T., Khan, A.G., Ahmed, I., Nazli, R., and Haider, J. (2016). Prevalence of amoebiasis in a model research community and its confirmation using stool antigen elisa for *Entamoeba histolytica*. *Pak. J. Pharm. Sci.* 29, 1587–1590.

Ali, I.K.M., Hossain, M.B., Roy, S., Ayeh-Kumi, P.F., Petri, W.A., Haque, R., and Clark, C.G. (2003). *Entamoeba moshkovskii* infections in children in Bangladesh. *Emerg. Infect. Dis.* 9, 580–584.

Anand, B.S., Tuteja, A.K., Kaur, M., Alam, S.M., Aggarwal, D.S., Mehta, S.P., and Baveja, U.K. (1993). *Entamoeba histolytica* cyst passers - Clinical profile and spontaneous eradication of infection. *Dig. Dis. Sci.* 38, 1825–1830.

* Ankri, S., and Nagaraja, S. (2019). Target identification and intervention strategies against amebiasis. *Drug Resist. Updat.* 44, 1–14.

Ankri, S., Stolarsky, T., and Mirelman, D. (1998). Antisense inhibition of expression of cysteine proteinases does not affect *Entamoeba histolytica* cytopathic or haemolytic activity but inhibits phagocytosis. *Mol. Microbiol.* 28, 777–785.

Baijal, S.S., Agarwal, D.K., Roy, S., and Choudhuri, G. (1995). Complex ruptured amebic liver abscesses: the role of percutaneous catheter drainage. *Eur. J. Radiol.* 20, 65–67.

Bakshi, J.S., Ghiara, J.M., and Nanivadekar, A.S. (1978). How Does Tinidazole Compare with Metronidazole? A summary report of Indian trials in amoebiasis and giardiasis. *Drugs* 15, 33–42.

Bammigatti, C., Ramasubramanian, N.S., Kadiravan, T., and Das, A.K. (2013). Percutaneous needle aspiration in uncomplicated amebic liver abscess: A randomized trial. *Trop. Doct.* 43, 19–22.

Banik, G.R., Barratt, J.L.N., Marriott, D., Harkness, J., Ellis, J.T., and Stark, D. (2011). A case-controlled study of *Dientamoeba fragilis* infections in children. *Parasitology* 138, 819–823.

Bansal, D., Sehgal, R., Chawla, Y., Mahajan, R.C., and Malla, N. (2004). In vitro activity of antiamoebic drugs against clinical isolates of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar*. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 3, 27.

Bergan, T., and Arnold, E. (1980). Pharmacokinetics of metronidazole in healthy adult volunteers after tablets and suppositories. *Chemotherapy* 26, 231–241.

Bergan, T., and Thorsteinsson, S.B. (1986). Pharmacokinetics of metronidazole and its metabolites in reduced renal function. *Chemotherapy* 32, 305–318.

Bergan, T., Solhaug, J.H., Søreide, O., and Leinebø, O. (1985). Comparative pharmacokinetics of metronidazole and tinidazole and their tissue penetration. *Scand. J. Gastroenterol.* 20, 945–950.

Blessmann, J., and Tannich, E. (2002). Treatment of Asymptomatic Intestinal *Entamoeba histolytica* Infection. *N. Engl. J. Med.* 347, 1384–1384.

Blessmann, J., Binh, H.D., Hung, D.M., Tannich, E., and Burchard, G. (2003). Treatment of amoebic

liver abscess with metronidazole alone or in combination with ultrasound-guided needle aspiration: A comparative, prospective and randomized study. *Trop. Med. Int. Heal.* 8, 1030–1034.

Bolaños, V., Díaz-Martínez, A., Soto, J., Rodríguez, M.A., López-Camarillo, C., Marchat, L.A., and Ramírez-Moreno, E. (2014). The flavonoid (-)-epicatechin affects cytoskeleton proteins and functions in *Entamoeba histolytica*. *J. Proteomics* 111, 74–85.

Botero, D. (1964). Treatment of acute and chronic intestinal amoebiasis with entamide furoate. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 58, 419–421.

Broekhuysen, J., Stockis, A., Lins, R.L., De Graeve, J., and Rossignol, J.F. (2000). Nitazoxanide: pharmacokinetics and metabolism in man. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 38, 387–394.

Brook, I. (1983). Treatment of anaerobic infections in children with metronidazole. *Dev. Pharmacol. Ther.* 6, 187–198.

Van Den Broucke, S., Verschueren, J., Van Esbroeck, M., Bottieau, E., and Van den Ende, J. (2018). Clinical and microscopic predictors of *Entamoeba histolytica* intestinal infection in travelers and migrants diagnosed with *Entamoeba histolytica*/dispar infection. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 12, e0006892.

* Bruckner, D.A. (1992). Amebiasis. *Clin. Microbiol. Rev.* 5, 356–369.

Buckner, F.S., Waters, N.C., and Avery, V.M. (2012). Recent highlights in anti-protozoan drug development and resistance research. *Int. J. Parasitol. Drugs Drug Resist.* 2, 230–235.

Calzada, F., Yépez-Mulia, L., and Aguilar, A. (2006). In vitro susceptibility of *Entamoeba histolytica* and *Giardia lamblia* to plants used in Mexican traditional medicine for the treatment of gastrointestinal disorders. *J. Ethnopharmacol.* 108, 367–370.

Calzada, F., Juárez, T., García-Hernández, N., Valdes, M., Ávila, O., Mu, L.Y., and Velázquez, C. (2017). Antiprotozoal, antibacterial and antidiarrheal properties from the flowers of *Chiranthodendron pentadactylon* and isolated flavonoids. *Pharmacogn. Mag.* 13, 240–244.

Cañete, R., Escobedo, A.A., González, M.E., Almirall, P., and Cantelar, N. (2006). A randomized, controlled, open-label trial of a single day of mebendazole versus a single dose of tinidazole in the treatment of giardiasis in children. *Curr. Med. Res. Opin.* 22, 2131–2136.

Capparelli, E. V., Bricker-Ford, R., Rogers, M.J., McKerrow, J.H., and Reed, S.L. (2017). Phase I clinical trial results of auranofin, a novel antiparasitic agent. *Antimicrob. Agents Chemother.* 61, e01947-16.

Carter, C.H., Bayles, A., and Thompson, P.E. (1962). Effects of paromomycin sulfate in man against *Entamoeba histolytica* and other intestinal protozoa. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 11, 448–451.

Cedillo-Rivera, R., Chávez, B., González-Robles, A., Tapia, A., and Yépez-Mulia, L. (2002). In vitro effect of nitazoxanide against *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis* and *Trichomonas vaginalis* trophozoites. *J. Eukaryot. Microbiol.* 49, 201–208.

Chaikin, P., Alton, K.B., Sampson, C., and Weintraub, H.S. (1982). Pharmacokinetics of Tinidazole in Male and Female Subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 22, 562–570.

Chaudhary, S., Noor, M.T., Jain, S., Kumar, R., and Thakur, B.S. (2016). Amoebic liver abscess: A report from central India. *Trop. Doct.* 46, 12–15.

Chavarria, A.P., Hunter, G.W., Redmond, D.L., Lizono, C., and Loria, A.R. (1964). A Single Dose of Paromomycin (Humatin®) Against Intestinal Amebiasis. *Mil. Med.* 129, 947–951.

- Cheema, M.A., Salman, F., Ullah, W., and Zain, M.A. (2019). Garbled speech: A rare presentation of metronidazole-induced neurotoxicity. *BMJ Case Rep.* 12, e227804.
- Clark, C.G., and Roger, A.J. (1995). Direct evidence for secondary loss of mitochondria in *Entamoeba histolytica*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 92, 6518–6521.
- Cordel, H., Prendki, V., Madec, Y., Houze, S., Paris, L., Bourée, P., Caumes, E., Matheron, S., and Bouchaud, O. (2013). Imported Amoebic Liver Abscess in France. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 7, e2333.
- Csuka, I., and Antoni, F. (1984). The effect of emetine on the immune response of mice. *Biochem. Pharmacol.* 33, 2061–2063.
- Debnath, A., Parsonage, D., Andrade, R.M., He, C., Cobo, E.R., Hirata, K., Chen, S., García-Rivera, G., Orozco, E., Martínez, M.B., et al. (2012). A high-throughput drug screen for *Entamoeba histolytica* identifies a new lead and target. *Nat. Med.* 18, 956–960.
- Deeks, W.E. (1914). Emetine in amoebic dysentery. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 8, 353–355.
- Dhariwal, A., Bicanic, T., Youngs, J., and San Francisco, A. (2020). Late presentation of amoebic liver abscess. *Lancet Infect. Dis.* 20, 259.
- Diav-Citrin, O., Shechtman, S., Gotteiner, T., Arnon, J., and Ornoy, A. (2001). Pregnancy outcome after gestational exposure to metronidazole: A prospective controlled cohort study. *Teratology* 63, 186–192.
- Díaz-Godínez, C., González-Galindo, X., Meza-Menchaca, T., Bobes, R.J., de la Garza, M., León-Sicaños, N., Laclette, J.P., and Carrero, J.C. (2019). Synthetic bovine lactoferrin peptide Lfampin kills *Entamoeba histolytica* trophozoites by necrosis and resolves amoebic intracecal infection in mice. *Biosci. Rep.* 39, BSR20180850.
- Dolabella, S.S., Serrano-Luna, J., Navarro-García, F., Cerritos, R., Ximénez, C., Galván-Moroyoqui, J.M., Silva, E.F., Tsutsumi, V., and Shibayama, M. (2012). Amoebic liver abscess production by *Entamoeba dispar*. *Ann. Hepatol.* 11, 107–117.
- Ehrenkaufer, G.M., Suresh, S., Solow-Cordero, D., and Singh, U. (2018). High-throughput screening of *Entamoeba* identifies compounds which target both life cycle stages and which are effective against metronidazole resistant parasites. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 8.
- Evaldson, G., Lindgren, S., Nord, C., and Rane, A. (1985). Tinidazole milk excretion and pharmacokinetics in lactating women. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 19, 503–507.
- Fan, S.R., Liu, X.P., and Li, T. (2014). Oral tinidazole for refractory *Trichomonas vaginitis*. *J. Obstet. Gynaecol.* 34, 745–745.
- Fernández, M.M., Malchiodi, E.L., and Algranati, I.D. (2011). Differential effects of paromomycin on ribosomes of *Leishmania Mexicana* and mammalian cells. *Antimicrob. Agents Chemother.* 55, 86–93.
- Fleming, R., Cooper, C.J., Ramirez-Vega, R., Huerta-Alardin, A., Boman, D., and Zuckerman, M.J. (2015). Clinical manifestations and endoscopic findings of amebic colitis in a United States-Mexico border city: A case series. *BMC Res. Notes* 8, 781.
- Forsyth, D.M. (1962). The treatment of amoebiasis: A field study of various methods. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 56, 400–403.
- Fotedar, R., Stark, D., Beebe, N., Marriott, D., Ellis, J., and Harkness, J. (2007). Laboratory diagnostic techniques for *Entamoeba* species. *Clin. Microbiol. Rev.* 20, 511–532.

Fourmy, D., Recht, M.I., Blanchard, S.C., and Puglisi, J.D. (1996). Structure of the A site of *Escherichia coli* 16S ribosomal RNA complexed with an aminoglycoside antibiotic. *Science*. 274, 1367–1371.

Freeman, O., Akamaguna, A., and Jarikre, L.N. (1990). Amoebic liver abscess: The effect of aspiration on the resolution or healing time. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 84, 281–287.

Fujishima, T., Nishise, S., Ichihara, M., Kobayashi, S., and Takeuchi, T. (2010). Difficulties in the treatment of intestinal amoebiasis in mentally disabled individuals at a rehabilitation institution for the intellectually impaired in Japan. *Chemotherapy* 56, 348–352.

Fumarola, L., Francavilla, A., Palasciano, N., Ialongo, P., Pastore, G., Sforza, E., Rizzo, C., Di Marzo, L., and Monno, R. (2007). Amebic liver abscess: report of three cases. *Parassitologia* 49, 49–53.

Gadkariem, E.A., Belal, F., Abounassif, M.A., El-Obeid, H.A., and Ibrahim, K.E.E. (2004). Stability studies on diloxanide furoate: Effect of pH, temperature, gastric and intestinal fluids. *Farmaco* 59, 323–329.

Garcia, E.G. (1978). Treatment of Symptomatic Intestinal Amoebiasis with Tinidazole. *Drugs* 15, 16–18.

Gupta, R.K., Pant, C.S., Prakash, R., Behl, P., and Swaroop, K. (1987). Sonography in complicated hepatic amoebic abscess. *Clin. Radiol.* 38, 123–126.

Haque, R., Ali, I.K.M., Akther, S., and Petri, W.A. (1998). Comparison of PCR, isoenzyme analysis, and antigen detection for diagnosis of *Entamoeba histolytica* infection. *J. Clin. Microbiol.* 36, 449–452.

Haque, R., Mollah, N.U., Ali, I.K.M., Alam, K., Eubanks, A., Lyster, D., and Petri, J. (2000). Diagnosis of amebic liver abscess and intestinal infection with the TechLab *Entamoeba histolytica* II antigen detection and antibody tests. *J. Clin. Microbiol.* 38, 3235–3239.

* Haque, R., Huston, C.D., Hughes, M., Houpt, E., and Petri, W.A. (2003). Amebiasis. *N Engl J Med.* 348, 1565–1573.

He, C., Nora, G.P., Schneider, E.L., Kerr, I.D., Hansell, E., Hirata, K., Gonzalez, D., Sajid, M., Boyd, S.E., Hruz, P., et al. (2010). A novel *Entamoeba histolytica* cysteine proteinase, EhCP4, is key for invasive amebiasis and a therapeutic target. *J. Biol. Chem.* 285, 18516–18527.

Heisterberg, L., and Branebjerg, P.E. (1983). Blood and milk concentrations of metronidazole in mothers and infants. *J. Perinat. Med.* 11, 114–120.

Herbinger, K.H., Fleischmann, E., Weber, C., Perona, P., Löscher, T., and Bretzel, G. (2011). Epidemiological, clinical, and diagnostic data on intestinal infections with *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* among returning travelers. *Infection* 39, 527–535.

Hilmy Salem, H. (1964). Dehydroemetine in acute amoebiasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 58, 539–544.

Hoffman, P.S., Sisson, G., Croxen, M.A., Welch, K., Harman, W.D., Cremades, N., and Morash, M.G. (2007). Antiparasitic drug nitazoxanide inhibits the pyruvate oxidoreductases of *Helicobacter pylori*, selected anaerobic bacteria and parasites, and *Campylobacter jejuni*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 51, 868–876.

* Imperato, P.J. (1981). A historical overview of amebiasis. *Bull. New York Acad. Med.* 57, 175–187.

James, R., Barratt, J., Marriott, D., Harkness, J., and Stark, D. (2010). Short report: Seroprevalence of *Entamoeba histolytica* infection among men who have sex with men in Sydney, Australia. *Am. J. Trop.*

Med. Hyg. 83, 914–916.

Jeelani, G., Sato, D., Soga, T., and Nozaki, T. (2017). Genetic, metabolomic and transcriptomic analyses of the de novo L-cysteine biosynthetic pathway in the enteric protozoan parasite *Entamoeba histolytica*. *Sci. Rep.* 7, 1–15.

Jha, A.K., Das, G., Maitra, S., Sengupta, T.K., and Sen, S. (2012). Management of large amoebic liver abscess--a comparative study of needle aspiration and catheter drainage. *J. Indian Med. Assoc.* 110, 13–15.

Karamanakos, P.N., Pappas, P., Boumba, V.A., Thomas, C., Malamas, M., Vougiouklakis, T., and Marselos, M. (2007). Pharmaceutical agents known to produce disulfiram-like reaction: Effects on hepatic ethanol metabolism and brain monoamines. *Int. J. Toxicol.* 26, 423–432.

Karhunen, M. (1984). Placental transfer of metronidazole and tinidazole in early human pregnancy after a single infusion. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 18, 254–257.

Khan, R., Hamid, S., Abid, S., Jafri, W., Abbas, Z., Islam, M., Shah, H., and Beg, S. (2008). Predictive factors for early aspiration in liver abscess. *World J. Gastroenterol.* 14, 2089–2093.

Kikuchi, T., Koga, M., Shimizu, S., Miura, T., Maruyama, H., and Kimura, M. (2013). Efficacy and safety of paromomycin for treating amebiasis in Japan. *Parasitol. Int.* 62, 497–501.

Kimura, M., Nakamura, T., and Nawa, Y. (2007). Experience with intravenous metronidazole to treat moderate-to-severe amebiasis in Japan. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 77, 381–385.

Kissinger, P., Muzny, C.A., Mena, L.A., Lillis, R.A., Schwebke, J.R., Beauchamps, L., Taylor, S.N., Schmidt, N., Myers, L., Augostini, P., et al. (2018). Single-dose versus 7-day-dose metronidazole for the treatment of trichomoniasis in women: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect. Dis.* 18, 1251–1259.

* Knight R. (1980). The chemotherapy of amoebiasis. *J Antimicrob Chemother.* 6, 577-593. doi:10.1093/jac/6.5.577

Koss, C.A., Baras, D.C., Lane, S.D., Aubry, R., Marcus, M., Markowitz, L.E., and Koumans, E.H. (2012). Investigation of metronidazole use during pregnancy and adverse birth outcomes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 56, 4800–4805.

Lee, K.C., Lu, C.C., Hu, W.H., Lin, S.E., and Chen, H.H. (2014). Colonoscopic diagnosis of amebiasis: a case series and systematic review. *Int. J. Colorectal Dis.* 30, 31–41.

Leitsch, D., Kolarich, D., Wilson, I.B.H., Altmann, F., and Duchêne, M. (2007). Nitroimidazole Action in *Entamoeba histolytica*: A Central Role for Thioredoxin Reductase. *PLoS Biol.* 5, e211.

Lerman, R.H., Hall, W.T., and Barrett, O. (1970). *Balantidium coli* infection in a Vietnam returnee. *Calif. Med.* 112, 17–18.

* Lobovská A, Nohýnková E. (2003). Nové léky proti parazitárním infekcím [New drugs for treatment of parasitic infections]. *Cas Lek Cesk.* 142, 177-181.

Lynch, E.C., Rosenberg, I.M., and Gitler, C. (1982). An ion-channel forming protein produced by *Entamoeba histolytica*. *EMBO J.* 1, 801–804.

* Martínez-Castillo, M., Pacheco-Yepey, J., Flores-Huerta, N., Guzmán-Téllez, P., Jarillo-Luna, R.A., Cárdenas-Jaramillo, L.M., Campos-Rodríguez, R., and Shibayama, M. (2018). Flavonoids as a natural treatment against *Entamoeba histolytica*. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 8, 209.

Mattila, J., Mannisto, P.T., Mantyla, R., Nykänen, S., and Lamminsivu, U. (1983). Comparative pharmacokinetics of metronidazole and tinidazole as influenced by administration route. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23, 721–725.

Mazzuco, A., Benchimol, M., and De Souza, W. (1997). Endoplasmic reticulum and Golgi-like elements in *Entamoeba*. *Micron* 28, 241–247.

* McAuley, J.B., and Juranek, D.D. (1992). Luminal Agents in the Treatment of Amebiasis. *Clin. Infect. Dis.* 14, 1161–1162.

Mehta, R., and Champney, W.S. (2002). 30S ribosomal subunit assembly is a target for inhibition by aminoglycosides in *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46, 1546–1549.

Mehta, R., and Champney, W.S. (2003). Neomycin and paromomycin inhibit 30S ribosomal subunit assembly in *Staphylococcus aureus*. *Curr. Microbiol.* 47, 237–243.

Memon, A.S., Siddiqui, F.G., Memon, H.A., and Ali, S.A. (2010). Management of ruptured amoebic liver abscess: 22-years experience. *J. Ayub Med. Coll. Abbottabad* 22, 96–99.

Mi-ichi, F., Yousuf, M.A., Nakada-Tsukui, K., and Nozaki, T. (2009). Mitosomes in *Entamoeba histolytica* contain a sulfate activation pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106, 21731–21736.

Mi-ichi, F., Miyamoto, T., Takao, S., Jeelani, G., Hashimoto, T., Hara, H., Nozaki, T., and Yoshida, H. (2015). *Entamoeba* mitosomes play an important role in encystation by association with cholesteryl sulfate synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 112, E2884–E2890.

Min, X., Feng, M., Guan, Y., Man, S., Fu, Y., Cheng, X., and Tachibana, H. (2016). Evaluation of the C-Terminal Fragment of *Entamoeba histolytica* Gal/GalNAc Lectin Intermediate Subunit as a Vaccine Candidate against Amebic Liver Abscess. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 10, e0004419.

Misra, N.P., and Gupta, R.C. (1973). A Comparison of a Short Course of Single Daily Dosage Therapy of Tinidazole with Metronidazole in Intestinal Amoebiasis. *J. Int. Med. Res.* 1, 434–437.

Misra, S.P., Misra, V., Dwivedi, M., Singh, P.A., and Barthwal, R. (2004). Factors influencing colonic involvement in patients with amebic liver abscess. *Gastrointest. Endosc.* 59, 512–516.

Mission Pharmacal, Highlights of prescribing information: Tindamax® (tinidazole) tablets for oral use, 2004 (dostupné z https://www.missionpharmacal.com/sites/default/files/package_inserts/tindamax.pdf)

Muzaffar, J., Madan, K., Sharma, M.P., and Kar, P. (2006). Randomized, single-blind, placebo-controlled multicenter trial to compare the efficacy and safety of metronidazole and satranidazole in patients with amebic liver abscess. *Dig. Dis. Sci.* 51, 2270–2273.

Nagata, N., Shimbo, T., Akiyama, J., Nakashima, R., Nishimura, S., Yada, T., Watanabe, K., Oka, S., and Uemura, N. (2012a). Risk factors for intestinal invasive amebiasis in Japan, 2003-2009. *Emerg. Infect. Dis.* 18, 717–724.

Nagata, N., Shimbo, T., Akiyama, J., Nakashima, R., Niikura, R., Nishimura, S., Yada, T., Watanabe, K., Oka, S., and Uemura, N. (2012b). Predictive value of endoscopic findings in the diagnosis of active intestinal amebiasis. *Endoscopy* 44, 425–428.

Nature Publishing Group (1938). Sir Leonard Rogers, K.C.S.I., C.I.E., F.R.S. *Nature* 141, 864.

Nghiem, L.N., Banfalvi, G., Csuka, I., Oláh, I., and Antoni, F. (1987). In vitro effect of emetine and chloroquine on the macromolecular biosynthesis of murine thymus cells. *Acta Biochim. Biophys.*

Hung. 22, 75–83.

Ngui, R., Angal, L., Fakhrurrazi, S.A., Lian, Y.L.A., Ling, L.Y., Ibrahim, J., and Mahmud, R. (2012). Differentiating *Entamoeba histolytica*, *Entamoeba dispar* and *Entamoeba moshkovskii* using nested polymerase chain reaction (PCR) in rural communities in Malaysia. *Parasites Vectors* 5, 187.

Nilsson-Ehle, I., Ursing, B., and Nilsson-Ehle, P. (1981). Liquid chromatographic assay for metronidazole and tinidazole: pharmacokinetic and metabolic studies in human subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.* 19, 754–760.

Ohnishi, K., Sakamoto, N., Kobayashi, K. ichiro, Iwabuchi, S., Nakamura-Uchiyama, F., Ajisawa, A., Yamauchi, Y., Takeshita, N., Yamamoto, Y., Tsunoda, T., et al. (2014). Subjective adverse reactions to metronidazole in patients with amebiasis. *Parasitol. Int.* 63, 698–700.

Olivos-García, A., Carrero, J.C., Ramos, E., Nequiz, M., Tello, E., Montfort, I., and Pérez-Tamayo, R. (2007). Late experimental amebic liver abscess in hamster is inhibited by cyclosporine and N-acetylcysteine. *Exp. Mol. Pathol.* 82, 310–315.

Olivos, A., Ramos, E., Nequiz, M., Barba, C., Tello, E., Castañón, G., González, A., Martínez, R.D., Montfort, I., and Pérez-Tamayo, R. (2005). *Entamoeba histolytica*: Mechanism of decrease of virulence of axenic cultures maintained for prolonged periods. *Experimental Parasitology.* 110, 309–312.

Ordaz-Pichardo, C., León-Sicairos, N., Hernández-Ramírez, V.I., Talamás-Rohana, P., and De La Garza, M. (2012). Effect of bovine lactoferrin in a therapeutic hamster model of hepatic amoebiasis. *Biochem. Cell Biol.* 90, 425–434.

Pan, S.J., and Combs, A.B. (2003). Emetine inhibits glycolysis in isolated, perfused rat hearts. *Cardiovasc. Toxicol.* 3, 311–318.

Pandey, S., Gupta, G.K., Wanjari, S.J., and Nijhawan, S. (2018). Comparative study of tinidazole versus metronidazole in treatment of amebic liver abscess: A randomized control trial. *Indian J. Gastroenterol.* 37, 196–201.

Parija, S.C., and Khairnar, K. (2007). Detection of excretory *Entamoeba histolytica* DNA in the urine, and detection of *E. histolytica* DNA and lectin antigen in the liver abscess pus for the diagnosis of amoebic liver abscess. *BMC Microbiol.* 7, 41.

Parsonage, D., Sheng, F., Hirata, K., Debnath, A., McKerrow, J.H., Reed, S.L., Abagyan, R., Poole, L.B., and Podust, L.M. (2016). X-ray structures of thioredoxin and thioredoxin reductase from *Entamoeba histolytica* and prevailing hypothesis of the mechanism of Auranofin action. *J. Struct. Biol.* 194, 180–190.

Pehrson, P., and Bengtsson, E. (1984). Treatment of non-invasive amoebiasis - A comparison between tinidazole and metronidazole. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 78, 505–508.

Pelosof, L.C., Davis, P.H., Zhang, Z., Zhang, X., and Stanley, S.L. (2006). Co-ordinate but disproportionate activation of apoptotic, regenerative and inflammatory pathways characterizes the liver response to acute amebic infection. *Cell. Microbiol.* 8, 508–522.

* Di Perri, G., Strosselli, M., and Rondanelli, E.G. (1989). Therapy of entamebiasis. *J. Chemother.* 1, 113–122.

Petri, W.A., and Haque, R. (2013). *Entamoeba histolytica* brain abscess. *Handb Clin Neurol.* 114, 147–152.

Petri, W.A., Chaudhry, O., Haque, R., and Houpt, E. (2006). Adherence-blocking vaccine for amebiasis. *Arch. Med. Res.* 37, 287–290.

Petri, W.A., Royer, T.L., Gilchrist, C., Kabir, M., Arju, T., Ralston, K.S., Haque, R., and Clark, C.G. (2012). *Entamoeba bangladeshii* nov. sp., Bangladesh. *Emerg. Infect. Dis.* 18, 1543–1545.

Pfizer, Package leaflet: Information for the user: Fasigyn® 500mg film-coated tablets Tinidazole, 2016 (dostupné z <https://www.medicines.org.uk/emc/files/pil.1066.pdf>)

* Powell, S.J. (1971). Therapy of amebiasis. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 47, 469–477.

Powell, S.J., Wilmot, A.J., Macleod, I.N., and Elsdon-Dew, R. (1965). A comparative trial of dehydroemetine, emetine hydrochloride and chloroquine in the treatment of amoebic liver abscess. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 59, 496–499.

Powell, S.J., MacLeod, I., Wilmot, A.J., and Elsdon-Dew, R. (1966). Metronidazole in amoebic dysentery and amoebic liver abscess. *Lancet* 2, 1329–1331.

Powell, S.J., Stewart-Wynne, E.J., and Elsdon-Dew, R. (1973). Metronidazole combined with diloxanide furoate in amoebic liver abscess. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 67, 367–368.

Premkumar, M., Devurgowda, D., Dudha, S., Kulkarni, A., and Joshi, Y.K. (2019). Clinical and Endoscopic Management of Synchronous Amoebic Liver Abscess and Bleeding Colonic Ulcers. *J. Assoc. Physicians India* 67, 14–18.

Priyadarshi, R.N., Prakash, V., Anand, U., Kumar, P., Jha, A.K., and Kumar, R. (2019). Ultrasound-guided percutaneous catheter drainage of various types of ruptured amebic liver abscess: a report of 117 cases from a highly endemic zone of India. *Abdom. Radiol.* 44, 877–885.

Quintanar-Quintanar, M.E., Jarillo-Luna, A., Rivera-Aguilar, V., Ventura-Juárez, J., Tsutsumi, V., Shibayama, M., and Campos-Rodríguez, R. (2004). Immunosuppressive treatment inhibits the development of amebic liver abscesses in hamsters. *Med. Sci. Monit.* 10, BR317–24.

Raja, I.M., Basavareddy, A., Mukherjee, D., and Meher, B.R. (2016). Randomized, double-blind, comparative study of oral metronidazole and tinidazole in treatment of bacterial vaginosis. *Indian J. Pharmacol.* 48, 654–658.

Rajak, C.L., Gupta, S., Jain, S., Chawla, Y., Gulati, M., and Suri, S. (1998). Percutaneous treatment of liver abscesses: Needle aspiration versus catheter drainage. *Am. J. Roentgenol.* 170, 1035–1039.

Rangel-Castañeda, I.A., Carranza-Rosales, P., Guzmán-Delgado, N.E., Hernández-Hernández, J.M., González-Pozos, S., Pérez-Rangel, A., and Castillo-Romero, A. (2019). Curcumin attenuates the pathogenicity of *Entamoeba histolytica* by regulating the expression of virulence factors in an Ex-Vivo model Infection. *Pathogens* 8, 127.

Ratnasamy, V., Thirunavukarasu, K., Selvam, K., and Arumugam, M. (2016). Amoebic liver abscess: An unusual cause for a right iliac fossa mass: A case report. *BMC Infect. Dis.* 16, 741.

Ravdin, J.I., Croft, B.Y., and Guerrant, R.L. (1980). Cytopathogenic mechanisms of *Entamoeba histolytica*. *J. Exp. Med.* 152, 377–390.

Di Rocco, F., Sabatino, G., Tamburrini, G., Ranno, O., Valentini, P., Caldarelli, M., and Akalan, N. (2004). Multiple cerebral amoebic abscesses in a child. *Acta Neurochir. (Wien)*. 146, 1271–1272.

Rogers, L. (1912). The rapid cure of amoebic dysentery and hepatitis by hypodermic injections of soluble salts of emetine. *Br. Med. J.* 1, 1424–1425.

Rossignol, J., Ayoub, A., and Ayers, M.S. (2001). Treatment of Diarrhea Caused by *Giardia intestinalis* and *Entamoeba histolytica* or *E. dispar*: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Nitazoxanide. *J. Infect. Dis.* **184**, 381–384.

Rossignol, J.F., Kabil, S.M., El-Gohary, Y., and Younis, A.M. (2007). Nitazoxanide in the treatment of amoebiasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **101**, 1025–1031.

Saincher, A., Sitar, D.S., and Tenenbein, M. (1997). Efficacy of Ipecac During the First Hour After Drug Ingestion in Human Volunteers. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* **35**, 609–615.

Samarawickrema, N. (1997). Involvement of superoxide dismutase and pyruvate:ferredoxin oxidoreductase in mechanisms of metronidazole resistance in *Entamoeba histolytica*. *J. Antimicrob. Chemother.* **40**, 833–840.

Schwartz, D.E., and Jeunet, F. (1976). Comparative pharmacokinetic studies of ornidazole¹ and metronidazole in man. *Chemotherapy* **22**, 19–29.

Schwartz, D.E., and Herrero, J. (1965). Comparative pharmacokinetic studies of dehydroemetine and emetine. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **14**, 78–83.

Schwebke, J.R., Lensing, S.Y., and Sobel, J. (2013). Intravaginal metronidazole/miconazole for the treatment of vaginal trichomoniasis. *Sex. Transm. Dis.* **40**, 710–714.

Scragg, J.N., and Powell, S.J. (1966). Emetine hydrochloride and chloroquine in the treatment of children with amoebic liver abscess. *Arch. Dis. Child.* **41**, 549–550.

Scragg, J.N., Rubidge, C.J., and Proctor, E.M. (1976). Tinidazole in treatment of acute amoebic dysentery in children. *Arch. Dis. Child.* **51**, 385–387.

Shaldon, C.S. (1960). Entamide furoate in the treatment of acute amoebic dysentery. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **54**, 469–470.

Shibayama, M., Campos-Rodríguez, R., Ramírez-Rosales, A., Flores-Romo, L., Espinosa-Cantellano, M., Martínez-Palomo, A., and Tsutsumi, V. (1998). *Entamoeba histolytica*: Liver invasion and abscess production by intraperitoneal inoculation of trophozoites in hamsters, *mesocricetus auratus*. *Exp. Parasitol.* **88**, 20–27.

Shimokawa, C., Kabir, M., Taniuchi, M., Mondal, D., Kobayashi, S., Ali, I.K.M., Sobuz, S.U., Senba, M., Houpt, E., Haque, R., et al. (2012). *Entamoeba moshkovskii* Is Associated With Diarrhea in Infants and Causes Diarrhea and Colitis in Mice. *J. Infect. Dis.* **206**, 744–751.

Singh, G., and Kumar, S. (1977). Short course of single daily dosage treatment with tinidazole and metronidazole in intestinal amoebiasis a comparative study. *Curr. Med. Res. Opin.* **5**, 157–160.

Singh, O., Gupta, S., Moses, S., and Jain, D.K. (2009). Comparative study of catheter drainage and needle aspiration in management of large liver abscesses. *Indian J. Gastroenterol.* **28**, 88–92.

Soto, J., Gómez, C., Calzada, F., and Ramírez, M.E. (2010). Ultrastructural Changes on *Entamoeba histolytica* HM1-IMSS Caused by the Flavan-3-OL, (-)-Epicatechin. *Planta Med.* **76**, 611–612.

* Stanley, S.L. (2003). Amoebiasis. *Lancet.* **361**, 1025–1034.

Stein, F., Gilliam, L., Davis, J., and Taylor, J. (2018). Rectal administration of metronidazole with and without rectal evacuation prior to use in horses. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **41**, 838–842.

* Stejskal, F., a Nohýnková, E. (2003). Améboza. *Sanquis* [online]. **29**, 20. Dostupné z:

<https://www.sanquis.cz/index1.php?linkID=art579>

Sullam, P.M., Slutkin, G., Gottlieb, A.B., and Mills, J. (1986). Paromomycin therapy of endemic amebiasis in homosexual men. *Sex. Transm. Dis.* 13, 151–155.

Swami, B., Lavakusuiu, D., and Sitha Devi, C. (1977). Imidazole and metronidazole in the treatment of intestinal amoebiasis. *Curr. Med. Res. Opin.* 5, 152–156.

Swaminathan, A., Torresi, J., Schlagenhauf, P., Thursky, K., Wilder-Smith, A., Connor, B.A., Schwartz, E., von Sonnenberg, F., Keystone, J., and O'Brien, D.P. (2009). A global study of pathogens and host risk factors associated with infectious gastrointestinal disease in returned international travellers. *J. Infect.* 59, 19–27.

Tanowitz, H.B., Wittner, M., Kress, Y., and Rosenbaum, R.M. (1973). In vitro activity of metronidazole on *Entamoeba histolytica* in axenic culture. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 67, 602–606.

Tejman-Yarden, N., Miyamoto, Y., Leitsch, D., Santini, J., Debnath, A., Gut, J., McKerrow, J.H., Reed, S.L., and Eckmann, L. (2013). A reprofiled drug, auranofin, is effective against metronidazole-resistant *Giardia lamblia*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 57, 2029–2035.

Thorén, K., Håkansson, C., Bergström, T., Johanisson, G., and Norkrans, G. (1990). Treatment of asymptomatic amebiasis in homosexual men: clinical trials with metronidazole, tinidazole, and diloxanide furoate. *Sex. Transm. Dis.* 17, 72–74.

Tillonen, J., Vakevainen, S., Salaspuro, V., Zhang, Y., Rautio, M., Jousimies-Somer, H., Lindros, K., and Salaspuro, M. (2000). Metronidazole Increases Intracolonic but Not Peripheral Blood Acetaldehyde in Chronic Ethanol-Treated Rats. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 24, 570–575.

Toppare, M., Kitapçı, F., Senses, D.A., Yalcinkaya, F., Kaya, S., and Dilmen, U. (1994). Ornidazole and Secnidazole in the Treatment of Symptomatic Intestinal Amoebiasis in Childhood. *Trop. Doct.* 24, 183–184.

Tovar, J., Fischer, A., and Clark, C.G. (1999). The mitosome, a novel organelle related to mitochondria in the amitochondrial parasite *Entamoeba histolytica*. *Mol. Microbiol.* 32, 1013–1021.

Vakamacawai, E., McCaig, E., Waqainabete, I., and Cox, M.R. (2019). Amoebic Liver Abscesses in Fiji: Epidemiology, Clinical Presentation and Comparison of Percutaneous Aspiration and Percutaneous Catheter Drainage. *World J. Surg.* 44, 665–672.

Vandenberg, O., Souayah, H., Mouchet, F., Dediste, A., and van Gool, T. (2007). Treatment of *Dientamoeba fragilis* infection with paromomycin. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 26, 88–90.

Vasquez, T. E., Evans, D.G., and Ashburn, W.L. (1988). Efficacy of Syrup of Ipecac-Induced Emesis for Emptying Gastric Contents. *Clin. Nucl. Med.* 13, 638–639.

Vicary, F.R., Cusick, G., Shirley, I.M., and Blackwell, R.J. (1977). Ultrasound and amoebic liver abscess. *Br. J. Surg.* 64, 113–114.

Villamil, C.F., Dolcini, H.A., Arabeheity, J.T., and Stapler, N.M. (1964). Treatment of intestinal amebiasis with paromomycin. *Am. J. Dig. Dis.* 9, 426–428.

Visapää, J.P., Tillonen, J.S., Kaihovaara, P.S., and Salaspuro, M.P. (2002). Lack of disulfiram-like reaction with metronidazole and ethanol. *Ann. Pharmacother.* 36, 971–974.

Wagner, E.D., and Burnett, H.S. (1961). Paromomycin in the treatment of amoebiasis in Nyasaland. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 55, 428–430.

Wallis, G., Curran, L., Hearn, P., and Gothard, P. (2018). An interesting pair of amoebic infections. *Lancet Infect. Dis.* 18, 121.

Wassmann, C., Hellberg, A., Tannich, E., and Bruchhaus, I. (1999). Metronidazole resistance in the protozoan parasite *Entamoeba histolytica* is associated with increased expression of iron-containing superoxide dismutase and peroxiredoxin and decreased expression of ferredoxin 1 and flavin reductase. *J. Biol. Chem.* 274, 26051–26056.

Watanabe, K., and Petri, W.A. (2015). Molecular biology research to benefit patients with *Entamoeba histolytica* infection. *Mol. Microbiol.* 98, 208–217.

Watanabe, K., Gatanaga, H., Cadiz, A.E., Tanuma, J., Nozaki, T., and Oka, S. (2011). Amebiasis in HIV-1-Infected Japanese Men: Clinical Features and Response to Therapy. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 5, e1318.

World Health Organization (WHO). (1997). Amebiasis. *Weekly Epidemiological Record.* 72, 97–100

Wittner, M., and Tanowitz, H. (1971). Paromomycin therapy of human cestodiasis with special reference to hymenolepiasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 20, 433–435.

Wolfe, M.S. (1973). Nondysenteric Intestinal Amebiasis: Treatment With Diloxanide Furoate. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 224, 1601–1604.

Wood, B.A., Faulkner, J.K., and Monro, A.M. (1982). The pharmacokinetics, metabolism and tissue distribution of tinidazole. *J. Antimicrob. Chemother.* 10 Suppl A, 43–57.

Wood, S.G., John, B.A., Chasseaud, L.F., Brodie, R.R., Baker, J.M., Faulkner, J.K., Wood, B.A., Darragh, A., and Lambe, R.F. (1986). Pharmacokinetics and metabolism of ¹⁴C-tinidazole in humans. *J. Antimicrob. Chemother.* 17, 801–809.

Woodruff, A., Bell, S., and Schofield, F.. (1956). Symposium on the treatment of human amoebiasis II. The treatment of intestinal amoebiasis with emetine bismuth iodide, glaucarubin, dichloroacetyl-hydroxy-methylanilide, camoform and various antibiotics. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 50, 114–138.

Ximénez, C., González, E., Nieves, M., Magaña, U., Morán, P., Gudiño-Zayas, M., Partida, O., Hernández, E., Rojas-Velázquez, L., García de León, M.C., et al. (2017). Differential expression of pathogenic genes of *Entamoeba histolytica* vs *E. dispar* in a model of infection using human liver tissue explants. *PLoS One* 12, e0181962.

Yamashita, M., Yamashita, M., and Azuma, J. (2002). Urinary excretion of ipecac alkaloids in human volunteers. *Vet. Hum. Toxicol.* 44, 257–259.

Zerem, E., and Hadzic, A. (2007). Sonographically guided percutaneous catheter drainage versus needle aspiration in the management of pyogenic liver abscess. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 189, W138–42.

* přehledové články

7. Zdroje obrázků

Dhariwal, A., Bicanic, T., Youngs, J., and SanFrancisco, A. (2020). Late presentation of amoebic liver abscess. *Lancet Infect. Dis.* 20, 259.

Haque, R., Huston, C.D., Hughes, M., Houpt, E., and Petri, W.A. (2003). Amebiasis. *N Engl J Med.* 348, 1565–1573.

[http://mikrobiologie.lf3.cuni.cz/parazitologie-nova/Protozoa/Amoebozoa/Rhizopoda/Entamoeba-histolytica\)](http://mikrobiologie.lf3.cuni.cz/parazitologie-nova/Protozoa/Amoebozoa/Rhizopoda/Entamoeba-histolytica)

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Diloxanide-furoate>

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Metronidazole>

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Paromomycin>

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tinidazole>

<https://www.cdc.gov/dpdx/monthlycasestudies/2011/case296.html>